

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 14. februar kl. 14:00 - 15:30

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

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 022-22	Protokoll fra møte 17. januar 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 023-22	Forslag: ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (Revurdering av ID2019_065.)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 024-22	Forslag: ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter	<i>Til drøfting.</i>

	total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA)	
Sak 025-22	Forslag: ID2022_014 KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 026-22	Metodevarsel: ID2022_019 Kopanlisib til behandling av voksne med residivert eller refraktær marginalsonelymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 027-22	Metodevarsel: ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 028-22	Metodevarsel: ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 029-22	Metodevarsel: ID2022_022 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 030-22	Metodevarsel: ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 031-22	Metodevarsel: ID2022_024 Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 032-22	Metodevarsel: ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 033-22	Metodevarsel: ID2022_026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 034-22	Metodevarsel: ID2022_027 Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 035-22	Metodevarsel: ID2022_028 Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.	<i>Til drøfting.</i>

Sak 036-22	Metodevarsel: ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 037-22	Brentuksimab vedotin (Adcetris). Metode ID2019_081, med kobling til ID2017_075. Vurdere et eventuelt oppdrag. Notat fra Sykehusinnkjøp HF. (Sak utsatt fra 17.01.2022, sak nr 017-22)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 038-22	Oppdrag ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom. Notat fra Sykehusinnkjøp.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 039-22	Oppdrag ID2019_084 Endobronkial ventil for reduksjon av lungevolum ved avansert emfysem. Utkast metodevurdering fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 040-22	Oppdrag: ID2021_043_Avalglucosidase alfa som langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. Innspill fra firma om å endre oppdraget.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 041-22	ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Og ID2021_137: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Innspill fra firma om å endre oppdraget	<i>Til drøfting.</i>
Sak 042-22	Legemidler til behandling av covid-19 – status over EMA godkjenning	<i>Til orientering.</i>

Sak 043-22	Årsoppsummering 2021 fra Bestillerforum for nye metoder	<i>Til drøfting.</i>
Sak 044-22	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_071, ID2021_007, ID2021_040. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder	<i>Til orientering.</i>
Sak 045-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

17.01.2022

man. 17 januar 2022, 12.30 - 14.00

Deltakere

Henrik Andreas Sandbu, Baard-Christian Schem, Jan Frich, Geir Tollåli, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Camilla Hjelm, Hilde Røshol, Kirsti Hjelme, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Henrik Aasved, Gunn Fredriksen, Marianne Saugestad, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Kåre Birger Hagen (sak 014-22)

Møteprotokoll

Sak 001-22 Protokoll fra møte 13. desember 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 13.12.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 002-22 Forslag: ID2022_001 Individuell jobbstøtte (IPS) til behandling av moderate til alvorlige psykiske lidelser, også med komorbiditet ruslidelser Til drøfting.

Metoden er i utstrakt bruk. En metodevurdering vil ikke avklare de juridiske og finansieringsmessige problemstillingene det er behov for å løse.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 003-22 Forslag: ID2022_002 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Revurdering. Til drøfting.

Forslaget fra leverandør er i all hovedsak basert på et ønske om en revurdering av dokumentasjonspakken som ble levert og lagt til grunn for den tidligere metodevurderingen av metode ID2019_100.

Forslaget er ikke basert på ny dokumentasjon. En fase III-studie pågår, studiedata forventes i 2023.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke et nytt oppdrag om en nasjonal metodevurdering av venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q).

Firma kan melde inn metoden på nytt til Bestillerforum når dokumentasjon fra pågående fase III-studie foreligger.

Sak 004-22 Forslag: ID2021_113 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom. (Utsatt fra novembermøtet- ref. sak 205-21) Til drøfting.

Fagdirektørene vil vurdere om de nå skal anbefale at beslutningen i ID2015_053 blir oppdatert til også å omfatte senere linjer. Hvis ID2015_053 oppdateres til også å omfatte senere linjer, vil det ikke være behov for å gi oppdrag om en nasjonal metodevurdering i ID2021_113 (2. linje).

Hvis beslutningen til ID2015_053 ikke oppdateres til å omfatte senere linjer, vurderes saken (ID2021_113) på nytt i Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 005-22 Metodevarsel ID2021_130 Vedolizumab (Entyvio) til beh av voksne med pouchitt....(oppfølging fra novembermøte sak 211-21). Innspill fra klinikere. Til drøfting.

Bestillerforum har mottatt faglige innspill som tilsier at denne indikasjonen ikke er omfattet av tidligere vurderte indikasjoner og metoden må dermed vurderes separat.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne med pouchitt som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolererer eller responderer på behandling med antibiotika. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 006-22 Metodevarsel: ID2022_005 Omburtamab I-131 til behandling av nevroblastom med sentralnervesystem (CNS) / leptomeningeale metastaser. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Omburtamab I-131 til behandling av nevroblastom med sentralnervesystem (CNS) / leptomeningeale metastase. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet involveres i arbeidet med å belyse strålevernfaglige problemstillinger knyttet til metoden.

Sak 007-22 Metodevarsel: ID2022_006 Emicizumab (Hemlibra) som profylakse ved mild til moderat hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Til drøfting.

Emicizumab (Hemlibra) er tidligere besluttet ikke innført til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel, FVIII < 1 %) uten antistoff mot faktor VIII (ID2018_066). Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Når prioriteringskriteriene ikke er oppfylt ved alvorlig hemofili A, vil de heller ikke være oppfylt ved mild til moderat hemofili A.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om metodevurdering.

Sak 008-22 Metodevarsel: ID2022_007 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv adenokarsinomTil drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv gastrisk adenokarsinom eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang som har mottatt én tidligere anti-HER2-basert behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 009-22 Metodevarsel: ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men de kliniske effektdataene er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. Bestillerforum ser behov for å gi oppdrag om en metodevurdering på lik linje med metode ID2021_107.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prinotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 010-22 Metodevarsel: ID2022_009 Tebentafusp til behandling av HLA-A*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tebentafusp til behandling av HLA-A*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 011-22 Metodevarsel: ID2022_010 Voklosporin i kombinasjon med immunsuppressiv behandling til behandling av voksne med klasse 3,4,5 (og blandede klasser 3/4 og 4/5) lupusnefritt. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for voklosporin i kombinasjon med immunsuppressiv behandling til behandling av voksne med klasse 3,4,5 (og blandede klasser 3/4 og 4/5) lupusnefritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 012-22 Metodevarsel: ID2022_011 Mitapivat til behandling av pyruvatkinasemangel. Til drøfting.

Beslutning

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

Sak 013-22 Metodevarsel: ID2022_012 Kasirivimab og imdevimab til behandling og forebygging av covid-19 hos pasienter fra 12 år. Til drøfting.

Omikron er på nåværende tidspunkt den dominerende virusvarianten av covid-19 i Norge. Leverandøren av legemidlet har i en uttalelse bekreftet at dette legemiddel ikke er virksomt mot omikronvarianten av covid-19. Metoden er således på nåværende tidspunkt lite relevant som behandling i spesialisthelsetjenesten i Norge. For nærmere informasjon:

https://www.roche.com/dam/jcr:df66dcb4-d787-45d6-9b1d-ffc17d667e4c/2021216_Roche%20statement%20on%20Ronapreve%20Omicron.pdf

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 014-22 Digital hjemmeoppfølging - oversikt over initiativ og videre håndtering i Nye metoder. Notat fra sekretariatet. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder diskuterte kort rundt nye og pågående oppdrag med grensedragninger til digital hjemmeoppfølging (DHO), inklusive avgrensinger mellom spesialist- og primærhelsetjenesten. Innspill om å ha fokus på områder i spesialisthelsetjenesten hvor DHO-metoder kan bidra til gevinstrealisering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen i notatet til orientering. Bestillerforum setter av tid til en lengre drøftingssak på et kommende heldagsmøte som sekretariatet koordinerer og inviterer aktuelle representanter til.

Sak 015-22 Rekruttering av fageksperter fra de regionale helseforetakene til metodevurderingsarbeid – forslag til ny rutine. Notat fra sekretariatet for Nye metoder, RHF-koordinatorene, Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Det ble påpekt at det vil kunne bli behov for noen mindre justeringer i rutinen når dette settes i verk. Bestillerforum understreker at henvendelser til helseforetakene om fageksperter skal følge linjen i helseforetakene.

Bestillerforum støtter at det settes av tid til en drøftingssak om de tilgrensende problemstillingene som er påpekt i notatet på et kommende heldagsmøte som sekretariatet koordinerer.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder støtter foreslått rutine for rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet og understreker at bistand inn mot Nye metoder i form av innspill og bidrag i metodevurderingsarbeidet er en del av oppdraget til helseforetakene.

Sak 016-22 Status arbeid med prosjektet «Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå». Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Bestillerforum ber om at arbeidet fortsetter i nåværende regi inntil videre, men ser behov for en bredere diskusjon om arbeidet og organiseringen sett i sammenheng med andre relaterte oppdrag.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar status til orientering og må komme tilbake til videre føringer for dette arbeidet.

Sak 017-22 Brentuksimab vedotin (Adcetris). Metode ID2019_081, med kobling til ID2017_075. Vurdere et eventuelt oppdrag. Notat fra Sykehusinnkjøp HF. Til drøfting.

Beslutning

Saken ble utsatt.

Sak 018-22 Publisering av metodevurderinger i påvente av prisnotat. Notat fra sekretariatet for Nye metoder, Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder støtter forslaget om at metodevurderinger publiseres så snart de foreligger fra Statens legemiddelverk og at det utarbeides korte standardtekster om status til nettsiden. Endringen kan tre i kraft så snart som praktisk mulig.

Utkvittring gjøres fremover i to omganger.

Sak 019-22 Arbeidsgruppe for legemidler ved Covid-19 i spesialisthelsetjenesten. Orientering fra møter med arbeidsgruppen v/ fagdirektørene. Til orientering.

Fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF, Jan Frich, orienterte om interregional arbeidsgruppe som er etablert for legemidler ved covid-19 i spesialisthelsetjenesten. Arbeidsgruppen utveksler ny og oppdatert kunnskap og er beredskapsstøtte. Helsedirektoratet har ansvar for å utarbeide faglige retningslinjer både for primær- og spesialisthelsetjenesten.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 020-22 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2021_053, ID2020_087, ID2021_017, ID2019_137. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 021-22 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 023-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (forslag). Revurdering av ID2019_065.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Merck og Pfizer i samarbeid.
- Avelumab + aksitinib har vist klinisk relevant effekt for disse pasientene i studien JAVELIN Renal 101.
- Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3.
- En innføring av denne kombinasjonen vil gi flere alternativ i verktøykassa for behandling av pasienter med avansert RCC. Kombinasjonen avelumab+aksitinib vil komme i tillegg til dagens tilbud og inngå i det pågående anbudet.
- Etter at Avelumab+aksitinib-kombinasjoen fikk avslag i Beslutningsforum har det skjedd endringer på området:
 - o Avelumab+aksitinib satt i samme sammenligningsgruppe som annen IO (immunterapi)+TKI (tyrosinkinasehemmer) i anbudet. I tildelingsbrevet for LIS 2131 PD-1/PD-L1 hemmere ble avelumab+aksitinib rangert foran pembrolizumab+aksitinib. Følgelig har avelumab+aksitinib lavere behandlingskostnad enn pembrolizumab+aksitinib som er tilgjengelig i dag. Innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser for sykehus sammenliknet med pembrolizumab-kombinasjonen.
 - o Kombinasjonsbehandling med enten IO+IO eller IO+TKI er ny standard behandling for denne pasientgruppen. I 2020 besluttet Beslutningsforum å innføre pembrolizumab+aksitinib til førstelinjebehandling av pasienter diagnostisert med avansert RCC. Ressursbruken av kombinasjonen IO+TKI er dermed allerede vurdert og godkjent av helseforetakene.
- Effekten av kombinasjonsbehandlingen avelumab+aksitinib sammenliknet med tidligere standardbehandling, sunitinib, er vist i studien JAVELIN Renal 101. I studien viste kombinasjonsbehandlingen avelumab+aksitinib signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse sammenliknet med sunitinib i hele pasientgruppen. Data for overlevelse er fremdeles umoden (interim analyse). Observerte overlevelse er foreløpig ikke signifikant for kombinasjonen avelumab+aksitinib vs. sunitinib.
- Foreslår et metodevurderingsløp A, på lik linje som for konkurrerende legemiddelkombinasjoner.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Denne saken har vært til metodevurdering tidligere (ID2019_065). Følgende beslutning foreligger fra Beslutningsforum for nye metoder (31.08.2020):
 1. *Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) innføres ikke til behandling av avansert nyrecellekarsinom.*

NYE METODER

2. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved denne behandlingen, og prisen er for høy og står ikke i rimelig forhold til den kliniske effekten.

- Leverandør foreslår nå at denne samme indiksjonen revurderes og det med bakgrunn i en metodevurdering løp A, og at dette vil være tilstrekkelig gitt en anbudssituasjon der avelumab+aksitinib sidestilles mot kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib og nivolumab+cabozantinib for alle risikogrupper og kombinasjonen nivolumab+ipilimumab intermediate/høy risikogruppe.
- Etter det Legemiddelverket er kjent med, er ikke vilkårene for det neste anbudet innen det aktuelle terapiområdet ferdigstilt ennå, og mener det derfor vil være riktig å avvente en vurdering av en forenklet metodevurdering inntil anbudets vilkår foreligger.
- Legemiddelverket foreslår at firmaene/(forslagstillerne) spiller inn et nytt forslag om ny metodevurdering når vilkårene for det aktuelle anbudet foreligger.

Innspill fra firma: MSD

- Foreslår spor B, og ikke spor A, dersom det skal gjøres en forenklet revurdering av ID2019_065 avelumab+aksitinib som ble avslått i august 2020 (spor C).
- Mener at spor B er nødvendig for å sikre en god faglig dokumentasjon for en ny beslutning. Metodeløp B vil sikre at kliniske data støtter innføringen, ikke at metoden innføres basert på godkjenning av andre behandlinger
- MSD mener at følgende punkter er viktige i valg av metodeløpet:
 1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsedata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen
 2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.
 3. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.
- Dersom Norge anbefaler denne kombinasjonen uten en grundigere metodevurdering vil det kunne stilles spørsmål fra pasienter og pårørende mot hvorvidt det legges mest vekt på pris og ikke behandlingen med best dokumentert effekt. Den store usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelsen, som ble trukket fram i det originale avslaget, er fortsatt til stede. Det eneste som er endret er en eventuell pris på avelumab.

Innspill fra firma: Merck

- Kommentar til innspill fra MSD om valg av løp for kombinasjonen avelumab+aksitinib.
- Begrunner hvorfor firma mener metodevurdering løp A er riktig og pragmatisk:
 - o Det er allerede gjort to indirekte sammenlikningsanalyser av relativ effekt for avelumab+aksitinib og pembrolizumab+aksitinib (samme som løp B). Analysen, som er inkludert i metodevurderingen til Legemiddelverket fra 2020, viste ingen signifikant forskjell i PFS og OS for avelumab+aksitinib sammenliknet med pembrolizumab+aksitinib. Se ID2019_065.
 - o Det er gjort en omfattende vurdering av dokumentasjonen for avelumab+aksitinib på 1L mRCC og Legemiddelverket har vurdert at kombinasjonen har en mereffekt for pasientene sammenliknet med tidligere standard behandling.
 - o Viser til at nye kombinasjoner går i løp A uten en formell relativ effekt vurdering.
 - o
-

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Vi har gode alternativer, men metoden vil øke konkurransen og redusere kostnader.
- Alternativer: TKI monoterapi, pembrolizumab+axitinib, nivolumab+cabozantinib og ipilimumab+nivolumab.
- Det foreligger tilstrekkelig data for å gjøre en metodevurdering med fase 3 RCT (JAVELIN Renal 101). Studien er moden kun for PFS endepunktet, ikke OS.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales av konkurransehensyn.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden, men mange alternativer finnes godkjent for samme indikasjon.
- Tilgjengelig kombinasjoner i dag: ipilimumab+nivolumab, aksitinib+pembrolizumab og kabozantinib+nivolumab. Tilgjengelige monoterapier: sunitinib og (-tivozanib). Kombinasjon som kan bli tilgjengelig: lenvatinib+pembrolizumab.
- Vet ikke om denne bør prioriteres for metodevurdering: Det er ikke kommet ny medisinsk faglig kunnskap siden forrige metodevurdering. Det finnes foreløpig kun data på PFS, OS data er umodne.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC), oppdateres 2021/2022. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.09.2017.

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	Thea Halvorsen (Merck) Øyvind Husby (Pfizer)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Merck AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thea.halvorsen@merckgroup.com Oyvind.Husby@pfizer.com
Dato for innsending av forslag	30.11.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Metodevurdering løp A.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å indusere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcelle nedbrytning via antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC; antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-mediert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmet fosforyleringen av VEGFR-2 i xenograft tumorvaskulatur, som uttrykte målet in vivo og førte til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser i mange eksperimentelle kreftmodeller.

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

Revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC), vil gi onkologer flere alternativ i verktøykassa for behandling av pasienter med avansert RCC. Kombinasjonsbehandlingen Avelumab + aksitinib har vist klinisk relevant effekt for disse pasientene i studien JAVELIN Renal 101.

Det foreligger allerede en metodevurdering for Avelumab+aksitinib til behandling av avansert RCC fra 2019-2020. I etterkant er avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. I tildelingsbrevet for LIS 2131 PD-1/PD-L1 hemmere ble avelumab+aksitinib rangert foran pembrolizumab+akstinib. Følgelig har avelumab+aksitinib lavere behandlingskostnad enn pembrolizumab+axitinib som er tilgjengelig i dag. Innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser for sykehus sammenliknet med pembrolizumab-kombinasjonen.

Avelumab+aksitinib fikk avslag i Beslutningsforum i august 2020, og i ettertid har det skjedd endringer på området. Kombinasjonsbehandling med enten IO+IO eller IO+TKI er ny standard behandling for denne pasientgruppen. I 2020 besluttet Beslutningsforum å innføre pembrolizumab+aksitinib til førstelinjebehandling av pasienter diagnostisert med avansert RCC. Ressursbruken av kombinasjonen IO+TKI er dermed allerede vurdert og godkjent av helseforetakene.

I tillegg vil nye, konkurrerende legemiddelkombinasjoner vurderes i løp A og innføres så fremt prisen ikke er høyere enn annen tilgjengelig behandling. Dette gjelder kombinasjonen nivolumab+cabozantinib og pembrolizumab+lenvatinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Det er ikke behov for en ny hurtig metodevurdering, men en forenklet sammenlikning av behandlingskostnader i anbudet. Vi foreslår et metodevurderingsløp A, på lik linje som konkurrerende legemiddelkombinasjoner. Løp A er beskrevet på Legemiddelverket sine sider: «Oppsummere effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon, plassering i behandlingstilbudet og vise til tidligere alvorlighetsberegning for terapiområdet.

Et slikt løp kan benyttes når en indikasjon har fått en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger flere metode-vurderinger, god kjennskap til virkningsmekanismene, ikke dokumentert mereffekt og konkurranse på markedet. Det nye legemidlet vil tjene som enda et alternativ i "verktøykassen" og bidra til større konkurranse».

[Legemiddelverket effektiviserer metodevurderingene - Legemiddelverket](#)

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

Det foreligger allerede en metodevurdering for avelumab+aksitinib til behandling av avansert RCC fra 2019-2020. I etterkant er avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. Det vil derfor ikke være behov for en ny hurtig metodevurdering, men en forenklet sammenlikning av behandlingskostnader i anbudet. Vi foreslår et metodevurderingsløp A.

Patient: Voksne pasienter diagnostisert med avansert nyrecellekarsinom

Intervention: Avelumab + aksitinib

Comparator: Kombinasjonen pembrolizumab + aksitinib og nivolumab+cabozantinib for alle risikogrupper og kombinasjonen nivolumab + ipilimumab intermediate/høy risikogruppe

Outcome: Behandlingskostnader

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

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

Dagens standard behandling for pasienter med avansert nyrecellekarsinom som behandles i førstelinje, er enten kombinasjonen nivolumab+ipilimumab for pasienter i intermediær/høy risikogruppe eller kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + aksitinib for pasienter i god/intermediær eller høy risiko-gruppe. Nivolumab+cabozantinib fikk godkjenning i Beslutningsforum i november 2021. Kombinasjonsbehandlingene har vist klinisk relevant effekt for disse pasientene.

Kombinasjonen avelumab+aksitinib vil derfor komme i tillegg til dagens tilbud og inngå i det pågående anbudet.

- | 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:

Kombinasjonsbehandlingen er godkjent i EMA og har norsk markedsføringstillatelse. Metoden er blant annet anbefalt og tilgjengelig i Sverige for alle risikogrupper. Metoden er også anbefalt av NICE og tilgjengelig i England gjennom den nasjonale ordningen, cancer drug fund.

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:

Avelumab (Bavencio) har godkjent finansiering for andrelinjebehandling av metastatisk merkelcelle karsinom (MCC), og har godkjent finansiering for førstelinje vedlikeholdsbehandling for pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC).

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?))

Metoden gjelder innenfor fagområdet onkologi, og det er pasienter med avansert nyrecellekarsinom som er aktuelle for behandling.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Absolutt prognosetap for førstelinje-kombinasjonsbehandling for aRCC er beregnet til mellom 12-14 QALYs.

Forventet effekt

Effekten av kombinasjonsbehandlingen avelumab + aksitinib sammenliknet med tidligere standardbehandling, sunitinib, er vist i studien JAVELIN Renal 101. I studien viste kombinasjonsbehandlingen avelumab + aksitinib signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse sammenliknet med sunitinib (13,3 måneder vs. 8,0 måneder) i hele pasientgruppen, med HR 0,69 (0,574, 0,825). Data for overlevelse er fremdeles umoden (interim analyse). Observerte overlevelse HR 0.8 (0.616-1.027) er foreløpig ikke signifikant for kombinasjonen Avelumab+Aksitinib vs. Sunitinib.

JAVELIN Renal 101: [Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM](#)

Estimert avslutning av studien er 2024. Det foreligger oppdatert data-cut fra interim-analyse 3. Dokumentasjonen er ikke publisert.

Sikkerhet og bivirkninger

Avelumab:

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger.

Aksitinib:

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmarplantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Avelumab + aksitinib

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er evaluert hos 489 pasienter med avansert RCC som fikk 10 mg/kg avelumab hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig i to kliniske studier. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyreose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

For utfyllende informasjon om avelumab og aksitinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Bavencio og Inlyta.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

290-350 pasienter i året (fra metodevurdering).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I 2020 besluttet Beslutningsforum å innføre kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib til førstelinjebehandling av pasienter diagnostisert med avansert RCC. Ressursbruken av kombinasjonen IO+TKI er dermed allerede vurdert og godkjent av helseforetakene. I tillegg vil nye, konkurrerende legemiddelkombinasjoner vurderes i løp A, og innføres så fremt prisen ikke er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Innføring av kombinasjonen avelumab+aksitinib vil ikke automatisk få konsekvenser for ressursbruken i helsetjenesten, da anbudsanbefalingene legger føringer for bruk og behandlingen med lavest kostnad få skal få størst prioritet. Avelumab+aksitinib har lavere behandlingskostnad enn pembrolizumab+axitinib, og innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser sammenliknet med pembrolizumab-kombinasjonen.

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

JAVELIN Renal 101: [Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM](#)

[ID2019_065 avelumab i kombinasjon med aksitinib hurtigmetodevurdering offentlig.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

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

Merck AB og Pfizer

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

Metoden fikk norsk MT i 2019

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

Avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. I tildelingsbrevet for LIS 2131 PD-1/PD-L1 hemmere, ble avelumab+aksitinib rangert foran pembrolizumab+axitinib. Følgelig har avelumab+aksitinib lavere behandlingskostnad enn pembrolizumab+axitinib, og innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser for sykehus.

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.)

Merck AB er MT innehaver for avelumab (Bavencio) og er i allianse med Pfizer om metoden. Pfizer er i tillegg MT innehaver for aksitinib (Inlyta).



Bestilling nr: FORSLAG ID2022_003

Tittel på bestillingen:

Revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Metodevurdering løp A.

Bakgrunn:

Leverandør har levert inn et forslag om en revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Denne saken har vært til metodevurdering tidligere (ID2019_065). Følgende beslutning foreligger:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (31.08.2020)

1. Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) innføres ikke til behandling av avansert nyrecellekarsinom.
2. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved denne behandlingen, og prisen er for høy og står ikke i rimelig forhold til den kliniske effekten.

Leverandør foreslår nå at denne samme indiksjonen revurderes som en metodevurdering i løp A, og at dette vil være tilstrekkelig gitt en anbudssituasjon det avelumab + aksitinib sidestilles mot kombinasjonen pembrolizumab + aksitinib og nivolumab+cabozantinib for alle risikogrupper og kombinasjonen nivolumab + ipilimumab intermediate/høy risikogruppe.

Etter det Legemiddelverket er kjent med, er ikke vilkårene for det neste anbudet innen det aktuelle terapiområdet ferdigstilt ennå, og mener det derfor vil være riktig å avvente en vurdering av en forenklet metodevurdering inntil anbudets vilkår foreligger.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

-

Finansieringsordning:

sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket foreslår at firma spiller inn et nytt forslag om ny metodevurdering når vilkårene for det aktuelle anbudet foreligger.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_003
Metodens tittel:	Kombinasjonsbehandling med med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Hilde Enserink, Anne Lebesby Høeg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Anne_lebesbyhoeg@merck.com /91392790

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
MSD foreslår spor B, ikke A, som metodeforslaget ID2022_003 (Merk og Pfizer), dersom det aksepteres en forenklet reevaluering av Metoden ID2019_065 avalumab+aksitinib som ble avslått i august 2020 (spor C). Innsenderne av metodeforslaget ID2022_003 (Merk og Pfizer) har foreslått en revurdering av avelumab i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (1L aRCC) basert på studien JAVELIN Renal 101. Dette for å gi onkologer flere alternativer i verktøykassa for behandling av pasienter med avanseert RCC.

MSD viser til tidligere metodevurdering og avslag for denne behandlingen der bla stor usikkerhet i totaloverlevelse var en hovedargumentene (ID2019_065). MSD mener at følgende punkter er viktige i valg av metodeløpet:

1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsesdata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen
2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.
3. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

Basert på dette mener MSD at avelumab+aksitinib ikke kan plasseres rett i metodeløp A, men må gjennomgå en reel revurdering basert på en relativ effektvurdering. En evaluering i metodeløp B vil sikre at kliniske data støtter innføringen, ikke at metoden innføres basert på godkjennelse av andre behandlinger.

Dersom Norge anbefaler denne kombinasjonen uten en grundigere metodevurdering vil det kunne stilles kritisk blikk fra pasienter og pårørende mot hvorvidt vi legger mest vekt på pris og ikke behandlingen med best dokumentert effekt.

MSD ber om at det bestilles en evaluering i spor B for å sikre en god faglig dokumentasjon for en ny beslutning.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Beslutningsforum har godkjent to indikasjoner for avelumab, i desember 2020 (ID2019_010) samt i august 2021 (ID2020_083)

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:-

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

Oppsummert foreslår MSD spor B, ikke A som metodeforslaget ID2022_003 (Merk og Pfizer), dersom det bestilles en forenklet reevalueringen av Metoden ID2019_065 avalumab+aksitinib. Grunnlaget for dette er:

1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelsedata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen
2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.
3. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

Utdypende informasjon om disse punktene finnes under.

1. JAVELIN Renal 101 studien har ikke dokumentert statistisk signifikante overlevelseshdata (OS). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen

Den åpne fase 3 studien, JAVELIN Renal 101, der avelumab i kombinasjon med aksitinib sammenliknes med sunitinib for tidligere ubehandlede pasienter med avansert RCC ble designet med to uavhengige primære endepunkter. De to endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS) per RECIST 1.1 og totalt overlevelse (OS) i PD-L1 positive svulster. Sekundære endepunkter var PFS per RECIST 1.1 og OS i total populasjonen.

Ved første interim analyse (Juni 2018) (Motzer RJ et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1103-1115) viste studien at avelumab+aksitinib hadde en fordelaktig PFS over sunitinib hos pasienter med PD-L1 positiv tumor med en median PFS 13,8 mnd vs 7.2 mnd; HR 0,61; 95% KI: 0,47–0,79; $P<0.001$). I total polulasjonen (sekundært endepunkt) var mPFS 13,8 mnd sammen liknet med 8,4 mnd for sunitinib (HR, 0,69; 95% KI, 0,56– 0,84; $P<0.001$). 63,3% av pasientene hadde en PD-L1 positiv tumor. Ved dette tidspunktet og en median oppfølgingstid for total overlevelse på 11,6 mnd og 10,7 mnd for kombinasjon og sunitinib, respektivt, hhv 37 og 44 pasienter døde.

Ved den andre planlagte interim analyse av JAVELIN Renal 101 studien (januar 2019, 19 mnd oppfølging), viste resultatene at blant pasientene som var positive for PD-L1 var PFS signifikant bedre i kombinasjonen sammenliknet med sunitinib alene (HR 0,62, 95% KI: 0,490–0,777).

I IA2 viste resultatene at for PD-L1 positive pasienter var hasardraten for total overlevelse 0.83 (95% KI, 0,596–1,151) og var således ikke signifikant.

Ved interim analyse 3 (data cut off, April 2020) (Haanen J et al. Poster Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract [4574](#).; 2. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006>. Accessed June 10, 2021) ble en utforskende analyse av effektene presentert basert på prespesifiserte pasientgrupper, inklusivt IMDC risiko grupper, ECOG og PDL1 status. Total overlevelsen for alle pasienten i denne analysen viste en klinisk relevant forskjell, men resultatene var ikke signifikante i noen av pasientgruppen. Hasard raten for OS for alle pasienten var 0,79 (95% KI: 0,643-0,969). I tabellen under ser man at OS resultatene ikke er signifikante for noen av pasientgruppene.

Subgroup	OS HR (95% CI)
All patients	0.79 (0.64–0.97)
ECOG PS	
0	0.77 (0.58–1.02)
1	0.81 (0.60–1.09)
PD-L1 status	
Positive	0.82 (0.63–1.05)
Negative	0.80 (0.55–1.17)

Tabellen viser OS for pre-spesifiserte subgrupper av pasienter i JAVELIN Renal 101 studien.

2. Behandling basert på JAVELIN Renal 101 er ikke anbefalt i internasjonale retningslinjer (ESMO, EAU). Dette er i motsetning til de andre innførte metodene i denne gruppen.

Resultatene fra original analysen, IA2 og IA3 (utforskende) fra JAVELIN Renal 101 studien, viser fortsatt ingen statistisk signifikant overlevelsesgevinst for kombinasjonen avelumab+aksitinib vs sunitinib. I den utforskende analysen (IA3) er OS verken statistisk signifikant for PD-L1 positive eller negative pasientene (se detaljert informasjon i seksjon 10).

Som konsekvens av de manglende OS data av kombinasjonen er avelumab+aksitinib ikke ansett som tilstrekkelig godt dokumentert av internasjonale eksperter og ikke anbefalt som et behandlingsalternativ i internasjonale retningslinjer (ESMO: [eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations \(esmo.org\)](#) og EAU: [EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma | Uroweb](#)) eller anbefalt i det norske PD-1/PD-L1 anbudet. JAVELIN Renal 101 er designet med primærendepunkter (PFS og OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke etablert seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

3. JAVELIN Renal 101 studien er designet studien til å lese av primært endepunkt (PFS/OS) for PD-L1 positive pasienter. Det er ikke seleksjon basert på PD-L1 positive pasienter i dagens anbud.

Dersom vi sammenlikner studiedesign av JAVELIN Renal 101 studien med Keynote 426 studien der pembrolizumab kombineres med aksitinib ser vi at design av studien er ganske lik. Den store forskjellen mellom studiene er at JAVELIN Renal 101 er designet for å lese av de primære endepunktene PFS og OS i pasientgruppen som er positive for PD-L1 mens KN426 er designet for å lese av resultatene i hele pasientgruppen. Avelumab+aksitinib viser en signifikant bedre PFS vs sunitinib, men den totale overlevelsen er ikke statistisk signifikant.

Til slutt, i metodeforslaget ID2022_003 (Merk og Pfizer) nevnes det også at norsk klinisk praksis har endret seg.

Selv om kanskje norsk klinisk praksis er i ferd med å endre seg der nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er anbudsvinner for 1L aRCC, har dataunderlaget fra JAVELIN Renal 101 som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen av avelumab i kombinasjon med aksitinib (evaluering ID2019_065) ikke endret seg (Motzer RJ et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1103-1115, T. K. Choueiri et al. *Annals of oncology*, Haanen J et al. Poster Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract [4574](#)). Den store usikkerheten knyttet til langtidsoverlevelsen, som ble trukket fram i det originale avslaget, er således fortsatt til stede. Det eneste som er endret er en eventuell pris på avelumab.

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:

Hilde Enserink og Anne Lebesby Høeg er ansatt i MSD Norge AS, som er leverandør for legemidlet Keytruda (pembrolizumab)

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_003
Metodens tittel:	Kombinasjonsbehandling med med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Bjørn Magnus Bjørnstad
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Merck
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Bjorn-magnus.bjornstad@merckgroup.com /91557545

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Merck ønsker å kommentere på MSD sitt innspill om løp for kombinasjonen avelumab+aksitinib. MSD mener at «avelumab+aksitinib ikke kan plasseres rett i metodeløp A, men må gjennomgå en reel revurdering basert på en relativ effektvurdering. En evaluering i metodeløp B vil sikre at kliniske data støtter innføringen, ikke at metoden innføres basert på godkjennelse av andre behandlinger». Hvorfor vi mener løp A er passende for kombinasjonen avelumab+aksitinib: 1. Det er allerede gjort to indirekte sammenlikningsanalyser av relativ effekt for avelumab+aksitinib og pembrolizumab+aksitinib (samme som løp B). Analysen, som er inkludert i metodevurderingen til legemiddelverket fra 2020, viste ingen signifikant

forskjell i PFS og OS for avelumab+aksitinib sammenliknet med pembrolizumab+aksitinib. Se legemiddelverkets hurtige metodevurdering ID2019_065 2. Det er gjort en omfattende vurdering av dokumentasjonen for avelumab+aksitinib på 1L mRCC og legemiddelverket har vurdert at kombinasjonen har en mereffekt for pasientene sammenliknet med tidligere standard behandling 3. Løp A er en pragmatisk løsning uten å belaste legemiddelverket med en ny, omfattende metodevurdering 4. Nye kombinasjoner går i løp A uten en formell relativ effekt vurdering, det gjelder for eksempel nivolumab+kabosantinib og pembrolizumab+lanvatinib

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?
Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Beslutningsforum har godkjent to indikasjoner for avelumab, i desember 2020 (ID2019_010) samt i august 2021(ID2020_083) Hvor er eventuelt metoden i bruk: MCC og UC

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Undertegnede jobber i Merck som har MT på Bavencio.

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 ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (revurdering)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk bruk av lignende behandlinger.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring med lignende behandlinger for aktuell pasientgruppe. TKI monoterapi, TKI/Immun kombo, og dobbel immun
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi har gode alternativer men metoden vil øke konkurransen og redusere kostnader
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, fase 3 RCT (Javelin Renal 101)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	TKI monoterapi Pembrolizumab+ axitinib Nivolumab + cabozantinib Ipilimumab+ Nivolumab
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Studien er moden kun for PFS endepunktet, ikke OS.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Oddbjørn Straume	Overlege/ professor	Kreftavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales av konkurransehensyn.

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 ID2022_003: <i>Bavencio_Inlytatil 1. linje RCC</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fagansvarlig medikamentell behandling nyrekreft AKB OUS. Klinisk praksis om lag 10 år som overlege
Er det klinisk behov for metoden?	Ja., men mange alternativer finnes godkjent for samme indikasjon
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen med akkurat denne kombinasjonen, men mye med medikamentene i andre kombinasjoner eller enkeltvis
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vet ikke. Det er ikke kommet ny medisinsk faglig kunnskap siden forrige metodevurdering
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja., men det finnes foreløpig kun data på progresjonsfri overlevelse. Totaloverlevelsesdata er umodne
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Tilgjengelig: Kombinasjoner: -Ipilimumab+nivolumab, -Aksitinib+pembrolizumab -Kabozantinib+nivolumab Monoterapi -Sunitinib -Pazopanib (-Tivozanib) Kan bli tilgjengelig: -Lenvatinib+pembrolizumab
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kjell Magne Russnes	Overlege	AKB, OUS

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_003

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC), oppdateres 2021/2022

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.09.2017 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 024-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Lyfstone AS (leverandør av metoden).
- Metoden gjelder en diagnostisk test som måler mengden av kalprotektin i synovialvæske for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA).
- Forhøyede nivåer av kalprotektin er påviste indikatorer på både akutt og kronisk PJI, og dette er hva testen måler. Metoden går ut på å ekstrahere en liten mengde leddvæske fra pasientens ledd. Denne væsken analyseres via testen og resultatene vil være tilgjengelige innen 15 minutter. Forslagstiller skriver at dette tillater "nær pasient" eller "sengekant"-testing og man vil kunne iverksette kliniske tiltak umiddelbart som fører til at man kan skrive ut en pasient tidlig og gi målrettet medisinerings.
- PJI er en uvanlig, men alvorlig komplikasjon ved hofte- og kneprotesekirurgi, som påvirker omtrent 1 % av hofteprotesene og 1 % til 2 % av kneprotesene.
- Testresultatene er kategorisert i tre:
 - o LAV risiko for PJI-infeksjon - Kalprotektin <14 mg/L
 - o MODERAT risiko for PJI-infeksjon – Kalprotektinnivåer 14<50 mg/L
 - o HØY risiko for PJI-infeksjon - Kalprotektinnivåer ≥50 mg/L
- I følge forslagstiller er det nylig utført en kostnad-nytte analyse basert på de kliniske utfallsdataene fra Lyfstone-testen publisert i fagfelleverderte tidsskrifter og helseressursdata fra Nederland. Selv om det er utført en HTA basert på et datasett fra Nederland, er forslagstiller interessert i å finne ut om Lyfstone-testen vil resultere i tilsvarende kostnadseffektivitet og nyttefunksjoner i Norge. Basert på modellen utviklet for Nederland, forventes det tilsvarende resultater i Norge, som viser at Lyfstone-testen gir betydelige pasientfordeler og nettobesparelser for helsevesenet. En modell ble utviklet i Excel og denne kan gjøres tilgjengelig for "Nye Metoder". Modellen kan tilpasses norsk medisinsk praksis for testing for PJI og fylles ut med norske helseressursdata.
- Forslagstiller estimerer at 11.836 pasienter gjennomgår TKA eller THA per år. Kan spare 217,4 millioner NOK per år ved bruk av Lyfstone testen (hovedsakelig når det gjelder sengekapasitet og profylaktisk bruk av antibiotika)

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Forekomsten av dyp infeksjon etter innsetting av leddprotese varierer, men rapporteres ofte til å være i størrelsesorden 0,7 til 1,7 %. Dyp infeksjon fører svært ofte til behov for kirurgisk revisjon og et langvarig forløp med antibiotikabehandling. Data fra norsk hofteproteseregister (2005-2015) viste at 1,1% av pasientene gjennomgikk revisjonskirurgi som følge av dyp infeksjon etter innsetting av total hofteprotese.
- Testen måler nivåer av kalprotektin, en biomarkør som frigjøres ved inflammasjon og aktivering av hvite blodceller, primært nøytrofile granulocytter.

NYE METODER

- Etter henvendelse til forslagsstiller har FHI fått informasjon om at et par norske sykehus har tatt testen i bruk, og at flere navngitte kliniske miljøer tester ut metoden. I følge forslagsstiller er Lyfstone® den eneste produsenten av kalprotektintest for periprostetisk infeksjon på markedet.
- I litteratursøk er det funnet flere observasjonsstudier som har undersøkt diagnostiske parametere ved kalprotektintester generelt eller av Lyfstone kalprotektin test spesielt. Har ikke funnet kontrollerte studier eller oppsummert forskning i form av systematiske oversikter.
- Forslagsstiller viser til en metodevurdering fra Nederland. Dette er en kost/nytte-analyse basert på en prospektiv observasjonsstudie finansiert av produsenten. Denne er ikke publisert, men fått tilgang til den via forslagsstiller. Denne kan vurderes benyttet og i så fall tilpasses norske forhold i et eventuelt oppdrag.
- Forslagsstiller har oversikt over kliniske miljøer som tester eller har tatt metoden i bruk, kontakt kan formidles via firmaet.
- Folkehelseinstituttet foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra privatperson med tilknytning firma

- Det har vært en økning i hofte- og kneproteser.
- I 2020 var fordelingen 8538 pasienter total hofte og 6587 kneproteser.
- Til sammen fikk nesten 2000 pasienter i 2020 revisjon av implantatet. Infeksjon, ustabilitet og løsning som hovedårsakene til revisjon.
- Implantatkirurgi er ikke mulig uten bruk av antibiotika profylaktisk. Bruken bør imidlertid begrenses til kort profylakse. Kirurger behandler ofte revisjoner med antibiotika lenger enn nødvendig. Standard prosedyre under revisjonskirurgi er å ta væske- og vevsprøver for dyrking. Pasienter får antibiotika inntil negative kulturer er rapportert og den kliniske situasjonen ikke indikerer infeksjon.
- Ved å bruke kalprotektin-testen vil man kunne unngå eller kunne utsette operasjon hvis testen viser moderat eller høyt resultat. Testing av alle pasienter før operasjon kan redusere risikoen for senere infeksjon (PJI).
- Metoden er testet klinisk i Tromsø 2012-2014, og senere. Testet på St. Olavs og Haukeland.
- Mikrobiologi med dyrking for påvisning av bakterier er standard. Tar tid å få svar og ikke alle infeksjoner blir fanget opp. Diagnostikk tar tid og problem med falsk negative svar (20-40%). I tillegg brukes blodprøver CRP etc. og celletelling i leddvæske.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1 Stavanger: Har fått et sett til utprøving ved SUS, samt opplæring av leverandør, men ikke kommet i gang enda. Ser ut til å kunne være et nyttig verktøy i diagnostikk av dyp proteseinfeksjon. Andre relevante metoder / alternativer er Synovasure fra Zimmer.

Innspill 2 Helse Bergen: Har ikke brukt dette rutinemessig i diagnostikk av PJI og er usikker på nytten av denne testen i våre hender. Dette er ikke en del av vårt diagnostiske set-up, og usikker på om det er et udekket behov. Har ikke per nå planer om å bruke denne testen. Dersom det er aktuelt å bruke en slik test så er en forutsetning at den er grundig metodevurdert, så sann sett støttes at det gjøres en metodevurdering. **Samlet vurdering / anbefaling:** Metodevurdering bør avvente resultat fra kliniske studier.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1 Lovisenberg: Har vurdert denne testen for 3-4 år siden, men gikk ikke videre da nytten for oss ikke ville være stor. Calprotectin er en kjent biomarkør for påvisning av infeksjon i proteseledd, men den er ikke ført opp som en anbefalt diagnostisk metode i Consensusrapporten fra ICM Philly i 2019. Det er publisert en håndfull artikler om Calprotectin, men det er alltid vanskelig å vite om, eller i hvilken grad, industrien sponser slike studier.

På ICM Phillys hjemmeside omtales en artikkel i JBJS (Warren et al, JBJS-A, 104(8), 2021). I likhet med andre studier har Calprotectin-testen høy sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi (verdier mellom 85-98%). Det er ingen holdepunkter foreløpig for at Calprotectin test er «bedre» eller mer sensitiv/spesifikk enn andre biomarkør-tester, f.eks. Alfadefensitest som vi bruker her. Om Calprotectintest har noen diagnostisk nytteverdi er usikker, en slik test er heller ikke ført opp som del av MSIS kriterier for påvisning av PJI.

Innspill 2 OUS: Det er ikke åpenbart at det er nødvendig med en pasient-nær analysemetode fremfor en metode i et sentralt laboratorium som sannsynligvis vil være billigere og enklere og standardisere, men med noe lengre svartid. For tidlig med en metodevurdering da det finnes tilsynelatende kun en publisering av noe størrelse (n=123) som dokumenterer metodens diagnostiske nøyaktighet. Studien synes lovende, men har metodologiske svakheter. Forfatterne selv konkluderer med at videre undersøkelser i større kohorter er nødvendig. PNA testen ikke utført pasientnært, men på et laboratorium. Det er dermed ikke dokumentert at testen fungerer godt pasientnært slik den forslås brukt. I studien er det kun inkludert pasienter operert for total kne arthroplasti. Mener at den submitterte, men ikke publiserte metodevurderingen fra Nederland som dokumentasjon for den økonomiske nytteverdien ikke er mulig å vurdere.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser ikke behov for metodevurdering. Det er behov for kliniske studier for å avklare om testen er nyttig i klinisk praksis.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g., from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

Contact information:

Name of the proposer (organization / institution / company / manufacturer):

Lyfstone AS

Name of proposal contact:

Stein Lian (contact point) or Frans van Anandel (technical questions)

Telephone number:

Stein Lian: +47 45 41 08 87

Frans van Anandel: +31 6 225 19 756

E-mail address:

Stein Lian: stein@lyfstone.com

Frans van Anandel: frans@lyfstone.com

Date and locality:

5/12/2021, Tromsø, Norway

1. Proposer's title on the proposal: *

*This may be changed during the course of the process"

A Synovial Calprotectin Rule out Diagnostic Test for the Detection of Periprosthetic Joint Infection (PJI) following a total knee or total hip arthroplasty (TKA or THA)

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

The Lyfstone calprotectin test kit is a Lateral Flow Device (LFD) test, providing "Point of Care" (POC) results within minutes following biopsy collection. The speed and ease of use of the test platform allow "near patient" or "bedside" testing to aid diagnostics.

In a prosthetic joint, the first priority is to reliably rule out infection. The Lyfstone test is a CE-IVD labeled POC test, which measures the amount of calprotectin in Synovial Fluid. Calprotectin is abundantly present in neutrophils. Presence of neutrophils is a hallmark of PJI and a massive release of calprotectin occurs upon encounter with pathogens.

Elevated levels of calprotectin are proven indicators of both acute and chronic PJI and this is what the test is measuring. The high accuracy of the Lyfstone calprotectin test was confirmed in a clinical study published in a peer review journal (see elsewhere in this application).

Using the test starts with the extraction of a small amount of synovial fluid subtracted from a patients' joint. The fluid can be analyzed and the results will be available within 15 minutes.

The most important instruction for "used as intended" according to the manufacturer's instructions, is that a 1:101 dilution needs to be made by adding 20 µL synovial fluid to a sample diluent tube supplied by the manufacturer.

The test results are categorized into three groups:

- LOW risk of PJI infection - Calprotectin <14 mg/L
- MODERATE risk of PJI infection – Calprotectin levels 14<50 mg/L
- HIGH risk of PJI infection - Calprotectin levels ≥50 mg/L

3. Brief description of current standard of care (SOC). (Which health technology (-ies) are currently used? What is the status of the technology (-ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.) Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

Diagnosis of PJI after THA or TKA is challenging, often requiring multiple diagnostic methods. Nevertheless, due to the insufficiency of standardized clinical and evidence-based guidelines, the diagnosis of PJI remains difficult despite the variety of tests available (1).

The lack of a gold standard, impacts the ability to compare results across studies and collect data enough to augment the understanding of a PJI.

A combination of laboratory, imaging studies, histopathology, and microbiology is usually necessary for the most accurate diagnosis of PJI (2).

An algorithm for deciding that a PJI infection is indeed present, has been developed by the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) and is depicted in the following table:

	Score	Decision
Major criteria (at least one of the following):		
Two positive cultures of the same organism		
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis		Infected
Minor criteria (preoperative)		
Elevated CRP or D-dimer (serum)	2	≥6 Infected
Elevated ESR (serum)	1	
Elevated synovial WBC count or LE (synovial)	3	2-5 Possibly infected
Positive alpha-defensin (synovial)	3	
Elevated synovial PMN (%) (synovial)	2	0-1 Not infected
Elevated synovial CRP (synovial)	1	
Intraoperative diagnosis		
Preoperative score	-	≥6 Infected
Positive histology	3	
Positive purulence	3	4-5 Inconclusive
Single positive culture	2	
		≤3 Not infected

The presented algorithm is usually referred to as the MSIS 2013 diagnostic test panel and is standardly used in many hospitals in Europe and Norway.

It does not need much imagination to understand that applying the test panel is time consuming and involves laboratory assessments which take a varying amount of time to collect, on average 12- 15 days, during which the patient will not be discharged from the hospital, as there is a suspicion of PJI for which frequently prophylactic antibiotic treatment will be initiated as a standard procedure. If it is then confirmed later that the PJI is not present, it means that patients have stayed in the hospital unnecessarily and taken antibiotics for no reason.

References

- (1) Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Nov; 469(11):2992-4.
- (2) Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan; 56(1):1-10.

4. This proposal concerns:	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☒	☐
A new application, or a new indication for an established method	☐	☒
A comparison between several methods	☒	☐
A technology that is already in use	☐	☐
If yes – technology used in clinical practice	☒	☐
If yes – technology used in research/clinical trials	☐	☒
A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☒
The technology is relevant for disinvestment	☐	☒

As current testing regimens for confirming the diagnosis of PJI following TKA and THA are cumbersome and time consuming, there is a need to introduce new testing techniques, which can be used to rule out an early diagnosis of PJI. The Lyfstone synovial calprotectin POC test is such a test and first clinical evaluations have shown the high accuracy of this test. The advantages of ruling out an early diagnosis of PJI are obvious as clinical teams in hospitals and orthopedic departments no longer have to wait for the confirmation of a PJI diagnosis and can take clinical action immediately. Early clinical action translates mostly to discharging a patient early and taking more targeted decisions about medication.

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical	☐
Medical device/IVD medical device that is CE-marked*	☒

The Lyfstone Calprotectin for Synovial Fluid Test complies with all applicable Essential Requirements as set out in Annex I in Council Directive 98/79/EC. Technical documentation is established according to the requirements in Annex III of the Council Directive 98/79/EC.

Lyfstone Calprotectin Test is grouped as a general in vitro diagnostic medical device and intervention by a Notified Body is not required.

INTENDED USE: The Lyfstone Calprotectin for Synovial Fluid test is a method for risk stratification of infection in suspected periprosthetic joint infection (PJI) patients by determination of the calprotectin (CLP) level in human synovial fluid samples in combination with the dedicated Lyfstone smartphone application. The test is intended as a diagnostic aid for screening of suspected PJI patients in a patient near setting or a laboratory. The test is for professional use only.

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked	☐
Procedure	☐
Screening	☐
Highly specialized services / national offers	☐
Organization of the health services	☐

Other (describe) ☐

“If relevant, please include who should be responsible for developing the technology.”

NA

6. Application of the technology:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention | ☐ |
| Assessment and diagnostics | ☒ |
| Treatment | ☐ |
| Rehabilitation | ☐ |
| Specialist health care | ☒ |
| Primary health care | ☐ |

Recently, a CUA analysis was carried out based on the clinical outcome data from the Lyfstone test published in peer reviewed journals and health resource data from the Netherlands (1).

Modelling the outcomes, the analysis showed base case dominant Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) values for the Lyfstone synovial calprotectin test with cost savings around EUR 1,827 for THA and EUR 1,855 for TKA per patient versus Standard of Care (SOC) (MIMS2013).

A sensitivity analysis included diagnostic accuracy of both the synovial calprotectin and SOC testing regimen, the cost of testing, the utility function, variations in number of bed days saved, the cost of empiric antibiotics and alternative management approaches. However, the Lyfstone synovial calprotectin test continued to have dominant ICER values versus SOC with varying levels of cost savings in the range of EUR 768 to EUR 2,887 (TKA) and EUR 763 to EUR 2,845 (THA).

The CUA confirmed that the high accuracy and early outcomes of the Lyfstone test compared to SOC, means that patients can be discharged early (i.e. they do not have to wait for the test results from the lab as inpatients), while prophylactic antibiotic regimens are no longer needed.

Thus, the advantages of the Lyfstone test as a rule out test of PJI in orthopedic practice were confirmed by the CUA analysis: early diagnosis of PJI is crucial as clinical teams at orthopedic departments no longer must wait for the confirmation in a laboratory setting of a PJI diagnosis (takes 12-15 days on average) and can take clinical action immediately. Early clinical action means that patients with a confirmed diagnosis with the Lyfstone test, can be immediately discharged from the hospital and do not need prophylactic antibiotic treatment

Reference:

- (1) F van Andel, A. Klika, J Mikalsen, M.F. Janssen. Cost Utility Analysis of a Synovial Calprotectin Rule out Diagnostic Test for the Detection of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee. Manuscript submitted to the International Journal of Health Technology Assessment

7. Responsibility for funding	Yes	No
Is the specialized health service responsible for financing the technology today?	☐	☒
May the specialized health service become responsible for funding the health technology?	☒	☐

The Lyfstone test is to be used in the Orthopedic Department of a hospital and will result in improved patient values in combination with cost savings especially as regards bed days and the cost of prophylactic antibiotic treatment.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes ☐ No ☒

NA – As an emerging technology the Lyfstone test is not yet incorporated in national guidelines prepared by the Norwegian Directorate of Health

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes ☐ No ☒

NA

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?

Patients are affected because the use of the Lyfstone test will mean that they are diagnosed with high accuracy in a bedside environment, meaning that if the diagnosis of PJI is confirmed at an early stage, appropriate medical intervention action can be taken as follows: (1) in case of confirmation of “no PJI”, discharge from the hospital, and (2) in case of confirmation of “PJI”, appropriate medical follow-up such as revision surgery.

Orthopedic surgeons are affected because with the Lyfstone test they get an effective tool to rule out PJI at an early stage of the disease. This means they can take appropriate action much earlier in the disease process, which is beneficial for the patient and will save resources such as bed days and prophylactic antibiotic treatment.

The payer will also be affected because – as the above discussed CUA has clarified – the use of the Lyfstone test will result in net savings to the healthcare system. Savings will be generated under any sensitivity analysis scenario of model parameters varied such as the cost of bed days, the number of bed days, the cost of antibiotic treatment and the cost of the Lyfstone test.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy | ☒ |
| Safety/adverse effects | ☒ |
| Costs/resource use | ☒ |
| Cost-effectiveness | ☒ |
| Organizational consequences | ☒ |
| Ethical | ☐ |
| Legal | ☐ |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with “PICO” (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

For the Lyfstone calprotectin test, the following PICOT cadre is suggested:

- Patient = the relevant patient population - in this case patients suspected of developing a PJI after a TKA or THA;
- Intervention = the intervention to be assessed - the Lyfstone calprotectin POC test;
- Comparison = the intervention to be compared (control intervention) - in this case the test regimen based on the MSIS 2013 criteria (= SOC or “Standard of Care”);
- Outcome = the relevant outcomes/outcome measures - in this case relevant outcome measures are the establishment of an accurate diagnosis of PJI as well as the cost-effectiveness and utility patient values of the test;
- Time = minimum required follow-up period - in this case the short turnaround time to produce results from a test.

Please note that an HTA was already carried out on the Lyfstone test based on the clinical data on the test as collected in a pivotal clinical trial and health outcome data from the Netherlands. The HTA was based on state-of-the-art modeling techniques and a decision tree model was developed to compare the outcomes of the Lyfstone test to a MSIS2013 test regimen. The perspective taken in this HTA was a payer perspective and benefits of the Lyfstone test were expressed on the basis of ICER values and the cost per QALY.

Main scope of the HTA could be a replication of the work already carried – a model was developed in Excel and this can be made available to “Nye Metoder”. The model could be adapted to Norwegian medical practice of testing for PJI and be populated with Norwegian health resource data.

Primary objective of this work would be to see if the cost savings which were generated with the Lyfstone test in the Netherlands would also accumulate in Norway.

A secondary objective would be to analyze the amount of benefits accrued by the use of the test and which party in Norway would benefit most of this (i.e. patient, orthopedic surgeon or payer).

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

Although an HTA has been carried out based on a dataset from the Netherlands, we are interested to learn if the Lyfstone test will result in similar cost efficiencies and utility functions in Norway.

Based on the decision tree model developed for the Netherlands, we expect similar results in Norway, showing that the Lyfstone test results in significant patient benefits and net savings for the healthcare system and would thus facilitate the adoption of the Lyfstone test in the Norwegian state benefit package.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed about the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

PJI is an uncommon, but serious complication of hip and knee replacement surgery, affecting approximately 1% of hip arthroplasties and 1% to 2% of knee arthroplasties. The most common symptom of PJI is pain. In patients presenting with nonspecific pain, diagnostic tests are used to differentiate between septic and aseptic causes, and this guides subsequent treatment. Surgical treatment consists of DAIR (Debridement, Antibiotics, and Implant Retention), one or two-stage revision exchange, either or combined with prophylactic antibiotic treatment.

PJI can be a catastrophic complication for patients, with a reported 5-year survival rate that is lower than that of breast, colon, and testicular cancers.

An accurate and timely diagnosis of PJI facilitates treatment. An incorrect diagnosis of a PJI in a healthy patient (a false positive result) can lead to more complex surgical management than is required. Conversely, a false negative result can lead to less optimal treatment allocations, delayed intervention, and more complex re-operation later. It is important to establish a diagnosis at an early stage, as this can prevent invasive follow-up treatment.

Expected effect

The clinical outcomes of the test were assessed in a recent pivotal clinical trial by Warren et al (1), in which the accuracy of the Lyfstone test was compared to a test regimen of MSIS2013. In the study, which was conducted at the Cleveland Clinic in the USA, synovial fluid samples were prospectively collected from 124 patients that underwent 17 revision TKAs (rTKA) from October 2018 to January 2020.

Patients were defined as aseptic or septic according to the 2013 MSIS criteria by two independent adjudicators blinded to laboratory results of calprotectin assays. This adjudication resulted in 53 rTKA that were defined as MSIS criteria positive (i.e. septic), while 70 were defined as negative (i.e. aseptic).

All synovial fluid collected for the Lyfstone calprotectin POC test analysis was obtained intraoperatively, either before arthrotomy via direct needle aspiration or after arthrotomy in cases where inadequate fluid was obtained prior to arthrotomy.

According to MSIS criteria, 53 rTKAs were septic while 70 rTKA were aseptic. In the (1) >50 mg/mL threshold scenario, the calprotectin POC performance showed a sensitivity, specificity, PPV, NPV, and AUC, respectively, of 98.1%, 95.7%, 94.5%, 98.5%, and 0.969. In the (2) >14 mg/mL threshold scenario, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and AUC were 98.1%, 31 87.1%, 85.2%, 98.4%, and 0.926, respectively.

The authors of the study concluded the following:

“The Lyfstone calprotectin lateral flow POC test and ELISA, at a threshold of >50 mg/L and >14 mg/L, demonstrated high sensitivity and specificity for diagnosing PJI in rTKA with the >50 mg/L threshold performing better. Notably the POC performs better than the ELISA at a >14 mg/L threshold. The calprotectin POC test has excellent PJI diagnostic characteristics including high sensitivity and specificity in rTKA patients. This test could be effectively implemented as a rule out test”.

The Warren study confirmed outcomes of earlier work in the UK by Trotter (2). The researchers of the UK study concluded that, “the lateral flow test has a high negative predictive value (NPV) compared to International Consensus Meeting (ICM) criteria, useful for ruling out infection and the test is highly accurate for diagnosing PJI when compared to a clinical review-based gold standard (ICM-CR)”.

References:

- (1) Jared Warren, DO, ATC, CSCS, Hiba K. Anis, MD, Kathleen Bowers, BS, Tejbir Pannu, MD, Jesus Villa, MD, Alison K. Klika, MS, Jessica Colon-Franco, PhD, Nicolas S. Piuze, MD, and Carlos, A. Higuera, MD. Diagnostic Utility of a Novel Point-of-Care Test of Calprotectin for Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty - A Prospective Cohort Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;00:1-7 d <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.20.01089>
- (2) Alexander J. Trotter et al. Preliminary evaluation of a rapid lateral flow calprotectin test for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Bone Joint Res.* 2020 May; 9(5): 202–210. Published online 2020 Jun 8. doi: 10.1302/2046-3758.95.BJR-2019-0213.R1 PMCID: PMC7284294. PMID: 32566141

Safety

From the clinical studies discussed in the previous section, no untoward effects have been reported when applying the Lyfstone calprotectin test.

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to:

The incidence of PJI varies with the joint involved . Reported incidences following TKA, THA and total shoulder arthroplasty have been reported to be 0.25% to 2% (0,875 point incidence THA), 0.5% to 1% (0,75 point incidence TKA) and less than 1% respectively (1,2).

Between 23–25% of revision TKA procedures and 12–15% revision THA procedures are performed for PJI (3) . In concordance with these commonly cited figures, the UK National Joint Registry (England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man) reported that in 2018 PJI was the cause of 22.5% of TKA failures and 13.1% of THA failures (4).

While the incidence of PJI remains low the number of patients are likely to increase over time however as the number of arthroplasty procedures performed annually increases.

It should be noted that the incidence of PJI varies throughout the literature. As a result, existing data needs to be interpreted with caution. Wang et al. (5) reported a reduction in the incidence of PJI from 1.9% to 0.76% between 2006 and 2014. Likewise, Runner and colleagues (6) reported a reduction in the incidence of PJI from 1.4% to 0.6% between 2008 and 2016.

This data is at variance with reports from the United States National Inpatient Sample suggesting that between 2001 and 2009 the incidence of PJI in patients having THA increased from 1.99% to 2.18% and 2.05% to 2.18% for patients having TKA (7).

Data from the Nordic Arthroplasty Registry has reported an increase in the rate of revision procedures performed for infected THA from 0.46% to 0.71% between 1999 and 2009 (8).

According to the 2020 report of this registry (9), the total number of THAs recorded in Norway from 1987 to 2019 was 244 555 (7,642 per year) and the revision rate continued to decline from 12.2% in 2019 compared to 14-15% about ten years ago. As regards TKAs, in the period 1994-2019, 104 857 (4,194 per year) knee replacements, were recorded and the registry notes there was an increase of 3.8% in primary knee replacements since 2018.

If for all THAs performed in Norway per year (total 7,642 patients) the Lyfstone test would standardly be used as a rule out test, the total net cost saving would be EUR 13,96 million (EUR 1.827 per patient) and for TKA (4,194 patients per year) EUR 7.78 million (EUR 1,855 per patient), in total EUR 21,74 million.

Please note that these total savings are based on the Dutch CUA presented above and this data needs to be verified by Norwegian data. Please also note that net savings are reported are discounted for the cost of the Lyfstone test!

References:

- (1) Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:775-82.
- (2) Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783-805.
- (3) Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:45-51.
- (4) National Joint Registry (NJR). 15th Annual Report 2018: National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. 2018. 13. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera
- (5) Wang FD, Wang YP, Chen CF, et al. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:717-22
- (6) Runner RP, Mener A, Roberson JR, et al. Prosthetic Joint Infection Trends at a Dedicated Orthopaedics Specialty Hospital. *Adv Orthop* 2019;2019:4629503.
- (7) Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty* 2012;27:61-5.e1.
- (8) Dale H, Fenstad AM, Hallan G, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2012;83:449-58.
- (9) REPORT June 2020 Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures

Consequences for resource use in the public health service

Consequences for the public health service in Norway are that the present test batch for PJI following THA and TKA should be replaced by the Lyfstone POC test. If this is structurally done for all patients who undergo a THA or TKA in Norway (in total about 11.836 patients per year), there will be net savings of around NOK 217,4 million per year (EUR 21,74 million per year) (mainly in terms of bed capacity and prophylactic use of antibiotics).

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

The present national guidelines of testing patients for PJI after a THA or a TKA should be revised to determine the Lyfstone test as a standard POC rule out test.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

F van Andel, A. Klika, J Mikalsen, M.F. Janssen. Cost Utility Analysis of a Synovial Calprotectin Rule out Diagnostic Test for the Detection of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee. Manuscript submitted to the International Journal of Health Technology Assessment

Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:45-51

Dale H, Fenstad AM, Hallan G, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2012;83:449-58

Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783-805.

Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty* 2012;27:61-5.e1.

Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:775-82.

National Joint Registry (NJR). 15th Annual Report 2018: National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. 2018. 13. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera

Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan; 56(1):1-10.

Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Nov; 469(11):2992-4

REPORT June 2020 Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures

Runner RP, Mener A, Roberson JR, et al. Prosthetic Joint Infection Trends at a Dedicated Orthopaedics Specialty Hospital. *Adv Orthop* 2019;2019:4629503.

Alexander J. Trotter et al. Preliminary evaluation of a rapid lateral flow calprotectin test for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Bone Joint Res*. 2020 May; 9(5): 202–210. Published online 2020 Jun 8. doi: 10.1302/2046-3758.95.BJR-2019-0213.R1 PMCID: PMC7284294. PMID: 32566141

Wang FD, Wang YP, Chen CF, et al. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:717-22

Jared Warren, DO, ATC, CSCS, Hiba K. Anis, MD, Kathleen Bowers, BS, Tejbir Pannu, MD, Jesus Villa, MD, Alison K. Klika, MS, Jessica Colon-Franco, PhD, Nicolas S. Piuze, MD, and Carlos, A. Higuera, MD. Diagnostic Utility of a Novel Point-of-Care Test of Calprotectin for Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty - A Prospective Cohort Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;00:1-7 d <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.20.01089>

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Legal Manufacturer is:
Calpro AS
Arnstein Arnebergsvei 30
1366 Lysaker
Norway

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

The product is already fully authorized for market access.

- Compliant with all applicable Essential Requirements as set out in Annex I in Council Directive 98/79/EC and thus CE-marked.
- Certificate of Free Sales from the Norwegian Medicines agency no. NO-18/17004, dated 16.11.2018 to the legal manufacturer Calpro AS.

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

Lyfstone AS offers its test in all EU markets and ordering the test via the Lyfstone website is an option. Lyfstone is in the process of arranging reimbursement in the EU and Norway.

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

The proposer to "Nye Metoder" is Lyfstone AS, the owner, developer, and sales responsible party of the calprotectin test for PJI following THA and TKA.

The initial collection of samples and clinical data in the development of the test was performed at UNN in Tromsø during 2012 – 2014. Subsequent development and validation/verification has been performed internationally.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)

1.1 Oppsummering

Infeksjon lokalisert omkring leddprotese (periprostetisk infeksjon) er en relativt sjelden, men fryktet komplikasjon som fører til økt sykkelighet og dødelighet, og er forbundet med betydelige samfunnskostnader (1;2). Forekomsten av dyp infeksjon etter innsetting av leddprotese varierer, men rapporteres ofte til å være i størrelsesorden 0,7 til 1,7 % (3-5). Dyp infeksjon fører svært ofte til behov for kirurgisk revisjon og et langvarig forløp med antibiotikabehandling. Data fra norsk hofteproteseregister (2005-2015) viste at 1,1% av pasientene gjennomgikk revisjonskirurgi som følge av dyp infeksjon etter innsetting av total hofteprotese (6).

Lyfstone® er en diagnostisk test for å påvise infeksjon i leddvæske etter innsetting av hofte- eller kneprotese. Testen måler nivåer av kalprotektin, en biomarkør som frigjøres ved inflammasjon og aktivering av hvite blodceller, primært nøytrofile granulocytter. Testen er en såkalt «point of care» test, som betyr at testen gir raskt svar (ca. 15 minutter). Testen er utviklet av det norske firmaet Lyfstone. Testen er ment å kunne gi en rask avklaring på om det foreligger en bakteriell infeksjon eller ikke, og kan ifølge forslagsstiller dermed tenkes å føre til redusert liggetid i sykehus, og også redusert bruk av empirisk antibiotikabehandling. Etter henvendelse til forslagsstiller har vi fått informasjon om at et par norske sykehus har tatt testen i bruk, og at flere navngitte kliniske miljøer tester ut metoden. I følge forslagsstiller er Lyfstone® den eneste produsenten av kalprotektintest for periprostetisk infeksjon på markedet.

Vi har i vårt orienterende litteratursøk funnet flere observasjonsstudier som har undersøkt diagnostiske parametere ved kalprotektintester generelt eller av Lyfstone kalprotektin test spesielt. Vi har ikke funnet kontrollerte studier eller oppsummert forskning i form av systematiske oversikter.

Forslagsstiller viser til en metodevurdering fra Nederland. Dette er en kost/nytte-analyse basert på en prospektiv observasjonsstudie finansiert av produsenten. Denne er ikke publisert, men vi har fått tilgang til den via forslagsstiller. Denne kan vurderes benyttet og i så fall tilpasses norske forhold i et eventuelt oppdrag.

Populasjon: Pasienter med leddprotese (hofte- eller kneprotese) hvor det er mistanke om periprostetisk infeksjon

Komparator: Standard utredningsprosedyre, som for eksempel MSIS 2013 diagnostisk testpanel

Intervensjon: Lyfstone calprotectin test®

Utfall: Diagnostisk treffsikkerhet av testen. Kliniske utfallsmål som liggetid i sykehus, bruk av empirisk antibiotikabehandling osv. Sikkerhet. Helseøkonomisk analyse.

Forslag til fageksperter: Forslagsstiller har oversikt over kliniske miljøer som tester eller har tatt metoden i bruk, kontakt kan formidles via firmaet.

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:

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

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

1.6 Finansieringsansvar

1.7 Status for bruk

☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentar:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☒ Under innføring ☐ Revurdering Kommentar:	☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ 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:			

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

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)

2.1 Om metoden

- Lyfstone kalprotektin test® er et diagnostisk hjelpemiddel for å avdekke dype infeksjoner hos pasienter med kne- og hofteprotese (periprostetisk infeksjon)
- Testen benyttes for å undersøke leddvæske, og nivå av kalprotektin indikerer sannsynlighet for at det dreier seg om bakteriell infeksjon eller ikke
- Testen er en såkalt «point of care» test, det vil si at den gir raskt svar og kan for eksempel benyttes intraoperativt, og gir svar etter ca 15. minutter.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har identifisert flere observasjonsstudier som har undersøkt kalprotektin som biomarkør for periprostetisk infeksjon
- Studiene har inkludert ca. 50 til 200 pasienter
- Vi har ikke identifisert oppsummert forskning (systematiske oversikter) eller kontrollerte studier
- Vi har fått tilgang til en kost/nytte-analyse fra Nederland fra produsenten. Denne er ennå ikke publisert. Den kan vurderes benyttet i et eventuelt oppdrag, og tilpasses norske forhold.
- Vi har ikke undersøkt utfallsmål i eksisterende studier, og er usikre på om det foreligger kliniske utfallsmål som reduksjon i antibiotikabruk, liggetid osv, i tillegg til testens diagnostiske egenskaper.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Hurtig metodevurdering

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)

Generisk navn	Biomarkør i leddvæske for hurtig påvisning av periprostetisk infeksjon
Produktnavn	Lyfstone kalprotectin test®
Produsenter	Lyfstone AS

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Lyfstone kalprotektin test er et diagnostisk hjelpemiddel for å avdekke infeksjon hos pasienter med leddprotese. Testen påviser mengder av biomarkøren kalprotektin i synovialvæsken. Ved inflammatoriske prosesser og aktivering av hvite blodceller, særlig nøytrofile granulocytter, frigjøres kalprotektin fra cellene til synovialvæsken. Resultatene fra testen kategoriseres basert på kalprotektin-konsentrasjoner, som gir en indikasjon på hvorvidt det dreier seg om en bakteriell infeksjon eller ikke.
Potensiell nytte	Den største fordelen som trekkes fram av forslagsstiller er at den er en såkalt «point of care» test, det vil si at den gir raskt svar (ca. 15 minutter). Det finnes ingen gullstandard for utredning av periprostetisk infeksjon, men ofte benyttes en kombinasjon av diagnostiske verktøy med laboratorieprøver, billediagnostikk og mikrobiologiske undersøkelser. The Musculoskeletal Infection Society (MSIS) har utviklet en utredningsalgoritme som kan benyttes. Potensielle fordeler med rask avklaring med Lyfstone kalprotektin test er ifølge forslagsstiller at pasientene kan skrives ut fra sykehuset raskere ved utelukking av infeksjon, og man kan unngå unødvendig empirisk antibiotikabruk.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Forslagsstiller har ikke gjort rede for dette i forslaget. Testen tas fra leddaspirat, som i de fleste/alle tilfeller uansett er en del av utredningen ved mistanke om periprostetisk infeksjon og utgjør dermed ingen tilleggsrisiko. Risiko knyttet til testens diagnostiske nøyaktighet må vurderes (potensielle for feildiagnostikk).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Infeksjon etter innsetting av leddprotese er en fryktet komplikasjon. Infeksjon kan oppstå kort tid etter proteseoperasjonen, men kan også oppstå senere og av og til flere år etter inngrepet. Data fra norsk hofteproteseregister (2005–2011) har vist at ca. 80 prosent av infeksjonene etter hofteprotesekirurgi ble oppdaget etter utskrivelse, og at de aller fleste (95 %) ble oppdaget innen 90 dager etter inngrepet (7). Forekomsten av dyp infeksjon etter innsetting av leddprotese varierer, men rapporteres ofte til å være i størrelsesorden 0,7- 1,7 % (3-5). Dyp infeksjon fører ofte til behov for kirurgisk revisjon og langvarig forløp med antibiotikabehandling. Data fra norsk hofteproteseregister fra perioden 2005-2015 viste at 1,1% av pasientene gjennomgikk revisjonskirurgi som følge av dyp infeksjon etter innsetting av total hofteprotese (6).
Dagens behandling	Det finnes ingen gullstandard for utredning av mistenkt periprostetisk infeksjon. Ofte benyttes en kombinasjon av diagnostiske verktøy med laboratorieprøver, billediagnostikk, histopatologi og mikrobiologiske prøver (8). Utredningen kan være tidkrevende. Forslagsstiller viser til en utredningsalgoritme fra The Musculoskeletal Infection Society (MSIS) som kan benyttes. Denne er brukt som sammenligning i flere av studiene som undersøker effekt av kalprotektintester. Behandling er blant annet avhengig av når infeksjonen oppstår. Behandling er ofte langvarig intravenøs antibiotikabehandling (minst 6 uker) (8). Valg av antibiotika styres av mikrobiologiske funn. Ved infeksjoner kort tid etter operasjonen og ved antatt akutt hematogen infeksjon benyttes ofte protesebevarende kirurgi, mens ved kroniske infeksjoner byttes protesen i en eller to, evt. flere seanser.

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av studier som undersøker kalprotektin som biomarkør i observasjonsstudier og kasus-kontrollstudier (9-15). Studiene har inkludert omkring 50-200 pasienter. Vi har identifisert to observasjonsstudier som har undersøkt såkalt «point of care» tester med Lyfstone kalprotektin test (16;17). Vi har ikke studert utfallsmål rapportert i eksisterende studier og er usikre på om det er gjort studier på kliniske utfallsmål som liggetid i sykehus og bruk av antibiotika, eller om det kun er gjort studier av testens egenskaper.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Prospektiv studie av pasienter med primær kneproteseoperasjon + revisjon av kneprotese (aseptisk eller septisk) (N=156)	Kalprotektin målt ved ELISA og point of care test	Ingen kontrollgruppe, men primær kneprotesekirurgi benyttes som referansepopulasjon	Sammenheng mellom kalprotektin-nivåer og ulike former for protesevikt (aseptisk løsning, infisert protese osv.)	NCT03694925	Fullført mars 2020, ingen resultater publisert (?)
Observasjonsstudie av pasienter med protesevikt (N=500)	Kalprotektin point of care måling fra leddaspirat	Resultater sammenlignes med kriterier for periprostetisk infeksjon fra The International Consensus Meeting (ICM) (2018)	Diagnostisk nøyaktighet	NCT05060952	Rekrutterer fortsatt. Tentativ slutt desember 2025
Observasjonsstudie av pasienter med protesevikt (hofte + kne) planlagt for revisjonskirurgi (N=270)	Serum og synovialvæskemarkører for diagnostikk		Diagnostisk nøyaktighet og kostnadseffektivitet	NCT04858217	Ikke startet rekruttering. Tentativ slutt 2024

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Et forslag til metodevurdering av kalprotektin hurtigtest for bruk ved inflammatorisk tarmsykdom ble behandlet i Nye metoder i 2017. Det ble ikke gitt som oppdrag.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante metodevurderinger eller systematiske oversikter er identifisert. Forslagsstiller har videreformidlet en kost/nytte-analyse fra Nederland. Denne er foreløpig ikke publisert.

[Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Vi har identifisert en pågående systematisk oversikt som undersøker kalprotektin og andre biomarkører for å diagnostisere periprostetisk infeksjon (18). Oversikten ble publisert i PROSPERO i 2021. For øvrig har vi identifisert en metodevurdering av en annen biomarkør, alfa defensin, i synovialvæske som kan benyttes i diagnostikk av periprostetisk infeksjon (Synovasure®) (19).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant
4.5 Referanser	

5. Versjonslogg

ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.01.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

- Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16(12):e276-e87.
- Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(6):605-27.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Surgical site infections. Stockholm: ECDC. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surgical-site-infections-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
- Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 Suppl 3:144-51.
- Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(9):775-82.
- Langvatn H, Schrama JC, Cao G, Hallan G, Furnes O, Lingaas E, et al. Operating room ventilation and the risk of revision due to infection after total hip arthroplasty: assessment of validated data in the Norwegian Arthroplasty Register. *J Hosp Infect* 2020;105(2):216-24.
- Løwer HL, Dale H, Eriksen HM, Aavitsland P, Skjeldestad FE. Surgical site infections after hip arthroplasty in Norway, 2005-2011: influence of duration and intensity of postdischarge surveillance. *Am J Infect Control* 2015;43(4):323-8.
- Ben- og leddinfeksjoner. I: Antibiotika i sykehus. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 16.09.2021; lest 18.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/ben-og-leddinfeksjoner>
- Zhang Z, Cai Y, Bai G, Zhang C, Li W, Yang B, et al. The value of calprotectin in synovial fluid for the diagnosis of chronic prosthetic joint infection. *Bone Joint Res* 2020;9(8):450-7.
- Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, Muller Kobold AC. Synovial calprotectin: a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2017;99-b(5):660-5.
- Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Ottink K, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, et al. Synovial Calprotectin: An Inexpensive Biomarker to Exclude a Chronic Prosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2018;33(4):1149-53.
- Salari P, Grassi M, Cinti B, Onori N, Gigante A. Synovial Fluid Calprotectin for the Preoperative Diagnosis of Chronic Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2020;35(2):534-7.
- Grzelecki D, Walczak P, Szostek M, Grajek A, Rak S, Kowalczewski J. Blood and synovial fluid calprotectin as biomarkers to diagnose chronic hip and knee periprosthetic joint infections. *Bone Joint J* 2021;103-b(1):46-55.
- Couderc M, Peyrode C, Pereira B, Miot-Noirault E, Mathieu S, Soubrier M, et al. Comparison of several biomarkers (MMP-2, MMP-9, the MMP-9 inhibitor TIMP-1, CTX-II, calprotectin, and COMP) in the synovial fluid and serum of patients with and without septic arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(2):261-2.
- Baillet A, Trocmé C, Romand X, Nguyen CMV, Courtier A, Toussaint B, et al. Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1644-8.
- Warren J, Anis HK, Bowers K, Pannu T, Villa J, Klika AK, et al. Diagnostic Utility of a Novel Point-of-Care Test of Calprotectin for Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Cohort Study. *J Bone Joint Surg Am* 2021;103(11):1009-15.
- Trotter AJ, Dean R, Whitehouse CE, Mikalsen J, Hill C, Brunton-Sim R, et al. Preliminary evaluation of a rapid lateral flow calprotectin test for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Bone Joint Res* 2020;9(5):202-10.

18. Diagnostic accuracy of synovial fluid polymerase chain reaction, interleukin-6 and calprotectin for the preoperative detection of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. PROSPERO: National Institute for Health Research; 2021. Tilgjengelig fra: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021255817
19. Synovasure Alpha Defensin Lateral Flow Test Kit for the assessment of periprosthetic joint infection. Health Technology Wales; 2019. Tilgjengelig fra: <https://healthtechnology.wales/reports-guidance/synovasure-alpha-defensin-lateral-flow-test-kit/>

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:ID2022_013	
Metodens tittel: Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske)	

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn: Gunnar Knutsen	
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Alvevegen 228 9016 Tromsø
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	gunnar.knutsen@yahoo.com , 91860584

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Nye metoder: Lyfstone test used in diagnosing periprosthetic joint infections (PJI). An evaluation from Gunnar Knutsen MD, PhD 27.01.22 Consultant orthopedic surgeon 25 years UNN Tromsø 1994-2019. Presently freelance, including parttime work for UNN and consultant for the Norwegian system of compensations for patients (NPE). As consultant I have been responsible for all types of knee surgery, including knee prosthesis. Medical consultant: Lyfstone

The last two decades there has been an increasing number of hip and knee prosthesis. In 2020 8538 patients had primary total hip replacements (THR). Same year 6587 patients had implants in their knee. The numbers for 20020 was ca. 10% lower for 2020 compared to 2019 due to corona.

Altogether almost 2000 patients in 2020 had a revision of their implant. Infection, instability and loosening are the main reasons for revision. 306 out of 1248 hip revisions were revised because of infection. It is also a fact that not all infections are detected using standard methods. Up to 40% of patients have been reported to be culture negative. Infection is the most serious complication of an implant. PJI can be a catastrophic complication for patients. The mortality is high, a reported 5-year survival rate has been reported to be lower than the rates for some cancer patients. Some patients are ending up with a stiff knee or amputation. THR may end up with arthrodesis or Girdlestone (hip without joint). Many PJI patients have several hospital stays and operations/revisions and long treatments with antibiotics.

Worldwide the use of antibiotics is problematic, increasing resistant bacteria. Implant surgery is not possible without use of prophylactic antibiotics; however, the use should be limited to short prophylaxis. Surgeons often treat revisions with antibiotics longer than necessary. Standard procedure during revision surgery is to take fluid and tissue samples for cultivation. Patients are given antibiotics until negative cultures are reported and the clinical situation is not indicating infection. False negative cultures are as mentioned above problematic.

The Lyfstone test will be very useful to rule out or indicate PJI. The sensitivity and specificity have been proven in clinical studies. Altogether this will help the surgeons to decide who will need longer treatment and who a short prophylaxis, as for primary implants are enough.

Main indication for Lyfstone in Norway today (my opinion):

1. All patients scheduled for revision. As mentioned above, help the surgeons regarding antibiotics use. It will also be a useful tool in the decision of a one or two-step revision. For two-step revisions it will be very useful to test the patients again before the last operation.

2. Patients coming back to the surgeon having chronic pain, and no identified problems regarding loosening or instability. A positive test could indicate a low-virulent infection, and a revision would be indicated. Chronic pain alone is not a good indication for revision.

3. Other, not obvious chronic low virulent cases

Some subacute or acute PJI may benefit having a Lyfstone test, however, most acute, short time after primary surgery or hematogen septic cases later: These cases need anyway early surgery. In Norway DAIR (revision without change of fixed implants) is mainly for early cases (first 3 months) or patients with high morbidities and risk of severe complications/death by doing a full revision. Some of these even only antibiotics.

Most chronic cases one or two step revision.

Potential use for Lyfstone in Norway:

Use of Lyfstone test before implant surgery: Avoid/delay surgery if indicated by high or moderate test.

A positive test during surgery: Possible longer antibiotic prophylaxis.

Testing all patients before surgery could reduce the risk for later infection (PJI).

An ongoing debate in Norway: Antibiotic loaded cement. For many years this has been standard in Norway for all implants needing cement, an ongoing RCT in Norway will study this. As we all know, there has been indications that antibiotic loaded cement could also reduce so-called aseptic loosening. On the other hand, on a general basis, use of antibiotics should be restricted if not necessary. My point to this scenario, have the test done before/during elective surgery. Delay surgery according to the results.

In Norway today, I cannot see the indication to test successful THR and TKR. 95% of THR are happy with their hip, and 85% of TKR are satisfied with their knee. There is a risk involved in aspiration, this risk is very low, however, not negligible if we are talking about a successful implant. The consequences for the patients are different if you get an infection in a joint with an implant, therefore the asymptomatic happy patient should not have the test done.

In conclusion:

Most patients planned for revisions will benefit from testing. Low-virulent infections in chronic pain patients will have a good chance to be identified – and offered treatment. And not at last: testing before or during implant surgery will possibly reduce the risk for PJI.

Hopefully, this could be an interesting project for the Norwegian implant registry.

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: Metoden er brukt under utvikling i Tromsø, ellers testet på noen få sykehus

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Testet klinisk Tromsø 2012-2014, og senere

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Testet St.Olav og nå Haukeland Bergen (Prof Ove Furnes)

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

Beskriv kortfattet: Revisjoner av hofter og kne proteser. Infeksjon kan med stor sikkerhet avkrefte ved revisjon dersom testen er negativ. Nyttig hjelpemiddel i diagnostikk av kroniske infeksjoner hvor bildet er uklart. Påvise lavvirulent infeksjon i proteser som ikke har gitt godt resultat. Pasienter med uklare smerter i ledd med protese.

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

Beskriv kortfattet: Mikrobiologi med dyrkning for påvisning av bakterier er standard. Tar tid å få svar og ikke alle infeksjoner blir fanget opp. Diagnostikk tar tid og problem med falsk negative svar (20-40%). I tillegg brukes blodprøver CRP etc. og celletelling i leddvæske. Pasienter med uklare smerter kan ha lavvirulent infeksjon og denne testen vil kunne med større sikkerhet fange opp disse pasienter. Videre vil en negativ test ved revisjon med stor sikkerhet kunne avkrefte infeksjon – og ikke behov for lengre iv. antibiotika utenom standard profylakse. En negativ test vil ved revisjon gjøre det unødvendig med to-trinns revisjon. Det er mye mindre belastning for pasienten – og vil gi stor innsparing økonomisk.

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:

Som nevnt over bedre diagnostikk av infeksjoner i ledd med proteser. Videre unngå unødvendig antibiotika behandling etter revisjon ved negativ test. Unngå unødvendige to-trinns revisjoner ved negativ test.

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: Var med å starte opp firmaet i sin tid. De første årene 1999-2012 fokuserte firmaet på diagnostikk av artrose. I samråd med meg og kollega ble fokus skiftet fra 2012 til diagnostikk av infeksjon i ledd med proteser. Har fremdeles en mindre aksjepost i firmaet. Fra høsten 2021 medisinsk konsulent på timesbasis.

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 ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har fått et sett til utprøving ved SUS, og i den forbindelse har vi fått opplæring fra leverandør.
Er det klinisk behov for metoden?	Det ser ut til å kunne være et nyttig verktøy i diagnostikk av dyp proteseinfeksjon
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har det til utprøving ved SUS, men vi har ikke kommet i gang ennå.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Jeg har ingen formening om denne testen er mer treffsikker enn andre, men den virker interessant.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det har jeg ikke kompetanse til å vurdere.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Synovasure fra Zimmer
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jarle Ludvigsen	Seksjonsoverlege proteseseksjonen SUS	Stavanger Universitetssjukehus Helse Stavanger HF

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

Metodevurdering bør avvente resultat fra kliniske studier.
--

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 ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA).	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Personlig ingen erfaring, men kommentarer fra vårt fagmiljø er kopiert inn i dette dokumentet.
Er det klinisk behov for metoden?	«Vi har ikke brukt dette rutinemessig i diagnostikk av PJI og er usikker på nytten av denne testen i våre hender.» «Dette er ikke en del av vårt diagnostiske set-up, og jeg er usikker på om det er et udekket behov»
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	«Vi har ikke per nå planer om å bruke denne testen.»
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	«Dette avhenger av testens egenskaper (sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV) og ikke minst pris.» «Støtter at det gjøres metodevurdering.»
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	?
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	«Dersom det er aktuelt å bruke en slik test så synes jeg at det er en forutsetning at den er grundig metodevurdert, så sann sett så støtter jeg at dette gjøres.»

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kjell Matre	Klinikkdirektør	Ortopedisk klinikk, Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen.

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:

Forslag: ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA)

«Vi vurderte denne testen for 3-4 år siden, men gikk ikke videre da nytten for oss ikke ville være stor. Calprotectin er en kjent biomarkør for påvisning av infeksjon i proteseledd, men den er ikke ført opp som en anbefalt diagnostisk metode i Consensusrapporten fra ICM Philly i 2019. Det er publisert en håndfull artikler om Calprotectin, men det er alltid vanskelig å vite om eller i hvilken grad industrien sponser slike studier.

På ICM Phillys hjemmeside omtalen en artikkel i JBJS (Warren et al, JBJS-A, 104(8), 2021). I likhet med andre studier har Calprotectin-testen høy sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi (verdier mellom 85-98%). Det er ingen holdepunkter foreløpig for at Calprotectin test er «bedre» eller mer sensitiv/spesifikk enn andre biomarkør-tester, f.eks. Alfadefensitest som vi bruker her. Om Calprotectintest har noen diagnostisk nytteverdi er usikker, en slik test er heller ikke ført opp som del av MSIS kriterier for påvisning av PJI.»

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

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hofgaard	klinikksjef	Kirurgisk klinikk, Lovisenberg Diakonale Sykehus

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

Aktuelle innspill er direkte sitat fra mailkorrespondanse med klinikksjef i kirurgisk klinikk ved Lovisenberg Diakonale Sykehus, Henrik Hofgaard. De utfører mye protesekirurgi. Det gir et overordnet svar på aktuelle spørsmål.

Mvh RHF-koordinator Yndis Staalesen Strumse

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 ID2022_013: A Synovial Calprotectin Rule out Diagnostic Test for the Detection of Periprosthetic Joint Infection (PJI) following a total knee or total hip arthroplasty (TKA or THA)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen tidligere kunnskap
Er det klinisk behov for metoden?	Vi har ikke klinisk erfaring på området. Uttalelse bør innhentes fra klinisk miljø. Det er ikke åpenbart at det er nødvendig med en pasientnær analysemetode fremfor en metode i et sentralt laboratorium som sannsynligvis vil være billigere og enklere og standardisere, men med noe lengre svartid.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring med den aktuelle metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Etter vår mening er det for tidlig med en metodevurdering: 1. Det finnes tilsynelatende kun en publisasjon av noe størrelse (n=123) som dokumenterer metodens diagnostiske nøyaktighet. Denne synes lovende, men har metodologiske svakheter. Forfatterne selv konkluderer med at videre undersøkelser i større kohorter er nødvendig. 2. I studien omtalt i punkt 1 er PNA testen ikke utført pasientnært, men på et laboratorium. Det er dermed ikke dokumentert at testen fungerer godt pasientnært slik den forslås brukt. Erfaringsmessig gjøres det mye feil ved bruk pasientnært laboratorieutstyr og det er derfor viktig at det er brukervennlige og at de evalueres med de tiltenkte brukerne. 3. I studien omtalt i punkt 1 er det kun inkludert pasienter operert for total kne arthroplasti. Det finnes altså liten

	dokumentasjon på pasienter som er hofteoperert som søker angir som en indikasjon. 4. Søker viser til en submittert, men ikke publisert metodevurdering fra Nederland som dokumentasjon for den økonomiske nytteverdien. Denne publikasjonen er ikke mulig å vurdere. Vi anbefaler derfor mer forskning på dette området, fremfor en metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei, se punkt over.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Vet ikke.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det bemerkes at en de undertegnede (EKA) for tiden jobber med et prosjekt med måling av kalprotektin i plasma for pasienter med sepsis som er finansiert av Gentian Diagnostics, en konkurrent til søker. EKA har ikke mottatt noen personlige vederlag.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Erik Koldberg Amundsen Sonia Distanto Johanna Elin Gehin	Overlege Overlege Overlege	Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS. Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS. Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS.

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_013

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:

Det er behov for kliniske studier for å avklare om testen er nyttig i klinisk praksis.

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 025-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_014 KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Nasjonalt fagnettverk for kunstig intelligens i helsetjenesten.
- Forslagstiller kaller forslaget sitt: «*Identifisering av studier som kan belyse dokumenterte kliniske effekter, utfordringer for pasientsikkerheten samt kost/nytte analyser for CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen radiologi*» og beskriver metoden som foreslås vurdert som *“CE-merkede og FDA-sertifiserte kommersielt tilgjengelige KI produkter til bruk i radiologi. KI-algoritmer for vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi”*.
- Forslagstiller skriver at det er et stort behov for en HTA for alle CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen medisinsk radiologi der det fins evidens i form av kvalifiserte studier. Dersom dette blir for omfattende foreslås det å avgrense søket til KI-løsninger på de fagområder innen radiologi som er mest aktuelle i Norge. *Se oversikt side 2 og 3 i forslaget.*
- Det er på gang anskaffelser av slike løsninger i Norge (Vestre Viken/Vestfold) samt oppstart av lignende prosjekter i de tre andre helseregionene.
- Det største volumet av KI-løsninger fins innen ulike former for bildediagnostikk, primært innen medisinsk radiologi.
- I tilknytning til anskaffelser og implementeringer av KI-løsninger foreligger det et betydelig behov for kvalitetssikring av disse løsningene. CE merking er i seg selv ingen garanti for kvalitet.
- Endepunkt som ønskes analysert i en HTA:
 - Kvalitet, sammenlignet med undersøkelser foretatt av kvalifiserte radiologer
 - Pasientsikkerhet, sammenlignet med konvensjonelle undersøkelser
 - Kostnadseffektivitet, definert som kostnad per undersøkelse
- Ofte mangler tilstrekkelig dokumentasjon om:
 - kjennetegn ved den populasjon som er anvendt for å utvikle algoritmen
 - oversikt over de tre sentrale datasettene (trening, validering og test)
 - hvilken grad løsningene er validert mht. diagnostisk treffsikkerhet sammenholdt med vurderinger av kvalifiserte radiologer samt en oversikt over hvilke parametere som er brukt for å angi nøyaktighet og presisjon
 - klinisk effekt
 - pasientsikkerhetsrisikoer
- For å kunne ta i bruk KI-løsninger innen dette og andre felt, pekes det på at må man utvikle og ta i bruk metoder for validering av slike løsninger på en relevant pasientpopulasjon, gjennom å sammenligne vurderingene fra KI-løsninger med tilsvarende vurderinger av kvalifiserte radiologer. Validerte løsninger vil i første omgang bare tas i bruk som beslutningsstøtte for radiologer/klinikere og komme i tillegg til dagens tilbud. Dette vil kunne gi et vesentlig bidrag til å redusere de betydelige og økende kapasitetsutfordringene innen radiologifaget.
- I 2008 ble det i norsk helsetjeneste tatt 4,3 millioner røntgenbilder (nye data 2022/23).

NYE METODER

- KI-løsninger vil ha klart størst effekt for høyvolumtjenester. Det kan derfor være relevant å identifisere KI-løsninger for tjenester med pasientvolum over en viss størrelse.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Forslag om å metodevurdere alle CE-merkede og FDA-godkjente løsninger med kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi.
- I samtale med forslagsstillerne ble det utarbeidet et forslag til en prioriteringsliste som kan ligge til grunn for prioritering av fagområder til eventuell bestilling av fullstendig metodevurdering. I tillegg har FHI sett på hvordan identifisert litteratur fordeler seg og sett på pasientgrunnlaget for de enkelte foreslåtte prioriterte fagområdene (her satt inn i samme tabell):

	Forslag til prioriterte fagområder	Identifisert litteratur	Pekepinn på pasientgrunnlaget for de enkelte foreslåtte fagområdene
1	CT/røntgen av lungevev (lungenoduli)	2 metaanalyser, 4 systematiske oversikter, 1 metodevurdering, og 1 pågående metodevurdering (diagnostic guidance fra NICE)	Pasientgrunnlaget omfatter all radiologisk undersøkelse av alle kvinner og menn som undersøkes for lungenoduli (lungekreft). Det er noe uklart om dette også vil inkludere videre oppfølging av alle som har eller har hatt lungekreft. Hvert år får i overkant av 3300 personer påvist lungekreft i Norge, og ved utgangen av 2020 levde nesten 10 000 personer med lungekreft i Norge.
2	Brystkreft	3 metaanalyser, og 3 systematiske oversikter,	Totalt antall kvinner mellom 50-69 år som tilbys mammografiscreening annen hvert år: 650.000 I tillegg kommer radiologisk undersøkelse for evt. brystkreft, samt oppfølging. Årlig påvist brystkreft årlig i Norge: underkant av 3500 Utgang 2020 levde 52 750 personer med brystkreft i Norge.
3	Frakturer	Ingen litteratur identifisert gjennom uspesifisert søk	Det er vanskelig å estimere pasientgrunnlaget, da dette vil inkludere alle personer (voksne og barn) som gjennomgår radiologisk undersøkelse for mistenkt beinbrudd, uavhengig av årsak. Ca. 9000 personer brenner hoften og 15 000 personer brenner håndleddet hvert år. Mellom 240 000 og 300 000 personer har osteoporose, hvilket øker risikoen for beinbrudd.
4	Multipel sklerose	Ingen litteratur identifisert gjennom uspesifisert søk	Personer med MS følges opp med jevnlig MR-undersøkelse av hjerne. Ifølge MS-forbundet er det i overkant av 12 000 personer med MS i Norge.
5	Hjerneslag	1 metaanalyse, 1 systematisk oversikt, og 1 pågående metodevurdering (diagnostic guidance fra NICE)	Ifølge Norsk Hjerneslagregister blir ca. 10 000-11 000 pasienter lagt inn på norske sykehus med hjerneslag hvert år. Etter hvert som befolkningen blir eldre kan man forvente en økning i antall årlige hjerneslag.

NYE METODER

- På bakgrunn av det uspesifikke litteratursøket virker det som om det foreligger tilstrekkelig litteratur til å kunne gjennomføre metodevurdering av radiologiske KI-løsninger for analyse av lungenoduli, brystkreft, og/eller hjerneslag. Et metodevurderingsarbeid vil imidlertid komme med en del forbehold – se utdyping i egnethetsvurderingen pkt. 2.3.
- Per i dag blir alle radiologiske bilder analysert og tolket av radiologer.
- FHI mener det er mest hensiktsmessig å starte metodevurderingsarbeidet innen dette feltet med en kartlegging av tilgjengelig litteratur for radiologiske KI-løsninger innen ett eller flere av fagområdene på prioriteringslisten (lungenoduli, brystkreft, frakturer, MS, og hjerneslag). Dersom det ønskes å gi oppdrag om metodevurdering med én gang, virker det å foreligge nok litteratur for å metodevurdere radiologiske KI-løsninger for analyse av henholdsvis lungenoduli, brystkreft, og/eller hjerneslag. FHI peker imidlertid på en del forbehold som kan begrense nytten ved et slikt metodevurderingsarbeid.

Innspill fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA)

- Kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi vil kunne få stor betydning for medisinsk strålebruk selv om metoden i seg selv ikke benytter stråling. Bruk av KI innen medisinsk strålebruk må derfor vurderes opp mot krav gitt i strålevernforskriften for å sikre at innføring av KI-systemer ikke kommer i konflikt med gjeldende regelverk og at nytteverdien overstiger eventuelle negative effekter forbundet med strålebruken. Bruk av KI i beslutningsstøtte som fører til medisinsk bestråling, vil måtte vurderes nøye opp mot kravet om berettigelse. Bruk av KI i bildeanalyse vil kunne bidra til reduksjon av stråledoser gjennom optimalisering av selve undersøkelsen. Det er viktig å påse at bruk av KI innen medisinsk radiologi ikke fører til økte stråledose uten at dette eventuelt oppveies av en tilsvarende økning i klinisk nytte.
- Forslag til metodevurdering etterlyser behovet for kvalitetssikring av KI-systemer før de tas i klinisk bruk, noe DSA støtter. DSA er tydelige i sin veileder om medisinsk bruk av røntgen- og MR apparatur at CE merking i seg selv ikke er en garanti for kvalitet.
- DSA støtter behovet for en metodevurdering og er enige i de identifiserte endepunktene som ønskes analysert i metodevurderingen.
- Et av områdene hvor man forventer en nytte ved bruk av KI-løsninger er lavere stråledose. Bruk av KI for å redusere stråledoser vil kunne påvirke bidraget til befolkningsdosen fra medisinsk radiologi.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1 (Helgelandssykehuset HF):

Interessen stor og det er svært positivt om det gjøres en HTA. Det som er omtalt i vedlegget synes relevant og nyttig. Utreddes på en slik måte at de påfølgende anbefalingene bidrar til at KI blir en trygg og nyttig brikke i kvalitets- og effektivitetsarbeidet innenfor radiologi. Håper at KI kan bidra til høyere kvalitet og redusert ressursbruk (altså kreve mindre av radiologene sin tid).

NYE METODER

Innspill 2 (UNN HF):

Metoden er kjent og relevant, det er viktig å kvalitetssikre og validere nye kommersielle KI-produkter når de innføres. Vi ser denne metodevurderingen som nyttig.

Senter for pasientnær kunstig intelligens (SPKI) ser det naturlig å være med å bidra i arbeid med kvalitetssikring og validering av slike produkter i Helse Nord.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Hensiktsmessig å etablere en generisk evalueringsmetode for alle radiologiske AI-baserte løsninger, gitt at det er mange faktorer som vil være felles:

1. Kompatibilitet med lokale bildedata. De fleste AI-verktøy er svært kresne på hva slags data de kan godta for korrekt analyse. Små avvik i meta-informasjonen (dicom header) kan være nok til at applikasjonen ikke finner riktig datasett å analysere. Dette må derfor testes mot alle relevante modaliteter / diagnostiske systemer på hvert sykehus der verktøyet skal tas i bruk.
2. AI-verktøy er pr. definisjon trent på store datasett med mål å lage en modell som er robust mot variasjon i bildekvalitet og leverandør-spesifikke variasjoner i bildestruktur. Som regel vil ikke leverandørene oppgi hva slags data - eller hvor mye data en gitt modell er trent på. Det er derfor ingen garanti at modellen vil fungere bra nok før man faktisk har testet den på data fra de modalitetene på hvert sykehus som modellen skal brukes på. Det må derfor settes opp gode test-rutiner for å gjøre denne evalueringen lokalt før modellen tas i bruk klinisk.
3. Dersom punkt 2 skal kunne gjennomføres må det en grunnleggende endring til i måten vi kan sette opp radiologiske test-miljøer på. I dag må hver AI-applikasjon som vurderes innkjøpt gjennom en omfattende, tidkrevende og kostbar ROS-analyse før applikasjonen godkjennes for uttesting. Det burde være mulig å etablere mer generiske løsninger der det utarbeides en felles ROS-mal som gjelder for alle AI-løsninger - og som kun må utarbeides en gang. Man bør også vurdere å opprette sentraliserte test-miljøer som kan utføre testing på vegne av flere sykehus i regionen (f.eks i form av regionale kjernefasiliteter).

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering. Uklart hva som ønskes metodevurdert. Helsedirektoratet har stor aktivitet på området, i samarbeid med andre aktører. Høsten 2021 ble en rapport om "Tilrettelegging for bruk av kunstig intelligens i helsetjenesten Med utgangspunkt i det radiologiske fagområdet" publisert. [Tilrettelegging for bruk av kunstig intelligens i helsesektoren.pdf \(helsedirektoratet.no\)](#)

Forslag om nasjonal metodevurdering

Bakgrunn

Økende bruk

Antallet kommersielt tilgjengelige CE og eller FDA merkede KI-produkter til bruk i helsetjenesten er stadig økende. En tilsvarende utvikling er på gang i Asia (særlig Kina), i Australia og New Zealand. Det foregår en betydelig forskningsaktivitet på KI innen helse, både nasjonalt og internasjonalt. Det største volumet av KI-løsninger fins innen ulike former for bildediagnostikk, primært innen medisinsk radiologi. I Norge – og øvrige skandinaviske land – er radiologi det mest aktuelle fagområdet for utprøving og implementering av KI-løsninger innen helsetjenesten.

Behov for kvalitetssikring

I tilknytning til anskaffelser og implementeringer av KI-løsninger foreligger det et betydelig behov for kvalitetssikring av disse løsningene. I andre fagfelt er kvalitetskontroll av MU veletablert og det finnes gode veiledere på området. Se for eksempel:

- Kvalitetskontroll av laboratorieutstyr: <https://www.noklus.no/>
- Kvalitetskontroll av røntgen- og MR-utstyr: https://dsa.no/publikasjoner/veileder-5-veileder-om-medisinsk-bruk-av-rontgen-og-mr-apparatur/Veileder_5_R%C3%B8ntgen-MR_2017.pdf

Det er verdt å merke seg følgende fra DSA sin publikasjon om kvalitetskontroll av røntgen og MR-utstyr:

Råd til kravspesifikasjon for røntgen- og MR-apparatur:

*Virksomheten bør selv nedfelle sine krav og spesielle behov til utstyrets funksjonalitet, bildekvalitet versus stråledose til pasient, etc. i kravspesifikasjonen. **CE merking er i seg selv ingen garanti for kvalitet.** Virksomheten bør i forkant av nye innkjøp gjøre bruk av en innkjøpskomité som samlet sett har innsikt både i de teknologiske mulighetene og behovene i diagnostikken*

Ordlyden i §53 i Strålevernsforskriften kan brukes som templat for hvordan en kvalitetssikring og kvalitetskontroll av KI produkter bør foregå (byttet ut strålemedisinsk apparatur med KI produkt)

Utstyr, kvalitetssikring og kvalitetskontroll

Virksomheten skal sørge for at

- a) KI produktet er tilpasset de respektive bruksområdene og i overensstemmelse med anerkjente akseptkriterier
- b) det finnes et dokumentert system for kvalitetssikring av utstyr og apparatur
- c) en mottakskontroll, som omfatter parametere og forhold som kan påvirke analysene, gjennomføres før apparatur og utstyr tas i klinisk bruk
- d) det finnes et system for periodiske kvalitetskontroller av apparatur og utstyr. Kontrollen skal omfatte parametere og forhold som i bokstav c)

e) det finnes et system for vedlikehold av apparatur og utstyr.

Mottakskontroll, kvalitetskontroll og vedlikehold skal utføres på en planlagt, systematisk og dokumenterbar måte

En sentral del av kvalitetsikring av denne teknologien er, er hvilken dokumentasjon av evidens som foreligger for de enkelte løsninger. Hvilke kvalitetskriterier anvendes- og er disse nyttige for den kliniske bruken?

Litteratursøk

Ved litteratursøk som er gjort i anerkjente databaser for kunnskapsoppsummeringer, innen Inahta og databasen Epistemonikos: https://www.epistemonikos.org/en/advanced_search, finner vi ingen tilslag på «artificial intelligence radiology». Derimot finner vi et ikke helt ubetydelig antall systematic reviews ved søk i Pubmed: (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Ved søk i sistnevnte database, finner man imidlertid et langt større antall primærstudier (over 13 000 oppslag). Om vi søker «Artificial intelligence radiology AND CE», finner man 89 referanser til studier. Tilsvarende søk på «Artificial intelligence radiology AND FDA», gir 54 oppslag. I praksis kan selvfølgelig antallet studier på CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen radiologi være høyere, dersom det i dokumentasjon av studiene ikke er opplyst om de er godkjente (CE/FDA). Vi er kjent med at EOROMED-databasen foreløpig ikke inneholder oppdatert informasjon om CE-merkede produkter, kan man i påvente av dette anvende alternative kilder, som:

- <https://grand-challenge.org/aiforradiology/> (CE-merkede produkter)
- [Artificial Intelligence and Machine Learning \(AI/ML\)-Enabled Medical Devices | FDA](#) (FDA merkede produkter)
- <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/> (
- [Medical AI Evaluation Database \(ericwu09.github.io\)](https://ericwu09.github.io/) (FDA merkede produkter)
- [AI Central \(acrdsi.org\)](https://acrdsi.org/) (FDA merkede produkter)

Det kan derfor være hensiktsmessig å kombinere info fra ovennevnte kilder om CE-merkede/FDA-godkjente løsninger med data om aktuelle studier fra Pubmed. Utfra ovennevnte dokumentasjon, bør det følgelig foreligge et visst grunnlag for å gjøre en kunnskapsoppsummering i form av HTA. Uansett vil det dreie seg om et begrenset antall primærstudier som skal oppsummeres, og når kravene til studienes kvalitet (grad av evidens) og relevans inkluderes, blir det erfaringsmessig langt færre studier som inngår i den endelige HTA-analyse.

I arbeidet med denne søknaden har det vært en god dialog med FHI (v/Martin Lerner), der spørsmålet er reist om vi i første omgang ønsker å få gjennomført en kartlegging av hva som fins av publiserte studier på dette feltet, for så i neste omgang å gjøre metodevurderinger på felter der kunnskapsgrunnlaget er godt nok. Slik vi ser det, er selve litteratursøket en rimelig enkel øvelse som kan gjennomføres av en forskningsbibliotekar. Gitt den tiden det tar å saksbehandle og ta stilling til søknaden (Bestillerforum), er vi redd for at en slik trotrinnsøvelse, vil ta svært lang tid.

Behov:

Det er et stort behov for en HTA for alle CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen medisinsk radiologi der det fins evidens i form av kvalifiserte studier. Dersom dette blir for omfattende, kan man avgrense søket til KI-løsninger på de fagområder innen radiologi som er mest aktuelle i Norge, eksemplifisert av følgende oversikt fra Helse Sør-Øst, Helse Vest og Helse Nord:

Helse Sør-Øst:

- *Anskaffelse av radiologisk KI til sykehusene i Vestfold og Vestre Viken (patologi/modalitet)*Automatisert frakturdiagnostikk (Flatrøntgen)
- Automatisert lungeembolidiagnostikk (CT)
- Automatisert inspeksjon av thorax-røntgen (Flatrøntgen)
- Behandlingsmonitorering av MS (MR)
- Identifikasjon og oppfølging av lungenoduli (CT)
- Identifikasjon og oppfølging av lungemetastaser (CT)
- Deteksjon av brystkreft (mammografiscreening)
- Deteksjon av hjerneblødning ved slag og traume (CT)
- Deteksjon og karakterisering av hjerneslag (CT / MR)
- Behandlingsmonitorering og oppfølging av hjernesvulst (MR)

Helse Vest:

Eksempler på utprøvningsarbeid med kommersielle løsninger:

- Involvert i utprøving av Transpara fra ScreenPoint Medical (mammografiscreening), Helse Bergen, MMIV
- Identifikasjon og oppfølging av lungenoduli med Siemens AI Rad Companion Chest CT, Helse Fonna, MMIV

Prosjektet «Workflow-integrated machine learning» ledet av MMIV i Helse Bergen (<https://mmiv.no/wiml>) bidrar i utviklingen av et forskning-PACS/RIS-system som fasiliteterer utprøvinger av kommersielle (og også forsknings-orienterte) AI-løsninger innen radiologi.

Helse Nord:

Produkter som er tatt i bruk

- BoneXpert (automatisert måling av benalder)
- Heartflow (lage digital model av arterier, hjerte-CT)

Planer om utprøving:

- Volpara: Vurdering av bildekvalitet i mammografiprogrammet
- Siemens: Løsning for CT og røntgen thorax.
- StrokeSens: Deteksjon og vurdering av slagpasienter, CT

Endepunkt som ønskes analysert i en HTA:

- Kvalitet, sammenlignet med undersøkelser foretatt av kvalifiserte radiologer
- Pasientsikkerhet, sammenlignet med konvensjonelle undersøkelser
- Kostnadseffektivitet, definert som kostnad per undersøkelse

Studier må inneholde minst ett av disse endepunkt for å inkluderes.

Forventet nytte av KI-løsninger sammenlignet med å ikke ta i bruk KI-løsninger:

- raskere diagnostikk
- færre feil
- lavere doser på stråling/kontrastmidler
- Redusert radiologbehov (mammografi)
- bedre utnyttelse av en begrenset ressurs- radiologiene (ved bedre triagering av undersøkelsene, hjelp til analyser av tunge undersøkelser som kreftkontroller mm)
- potensielt hente ut mer informasjon om patologiske prosesser- som tumorbiologi ved kreftsykdom, som kan brukes til bedre risikostratifisering av pasienter samt unngå overbehandling

Mulighet for oppfølgende dialog med FHI/Beslutningsforum?

Både i tilknytning til saksforberedelse til Bestillerforum og behandling i dette forum, står vi som søkere til disposisjon for dialog om utforming av HTA. De store behov vi ser for metodevurdering på dette feltet, må selvfølgelig tilpasses de rutiner og øvrige kriterier FHI legger til grunn for gjennomføring av slike prosjekter.

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

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

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Finn Henry Hansen på vegne av sekretariatet i KIN (Nasjonalt fagnettverk for kunstig intelligens i helsetjenesten) sammen med Helga Brøgger (leder av Norsk radiologisk forening)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Søknaden sendes IKKE på vegne av de organisasjoner der vi er ansatt, men utgår fra KIN.
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	finn.henry.hansen@gmail.com , mobil 95721825, og Helgabrogger@gmail.com . Mobil 47233737
Dato for innsending av forslag	

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Identifisering av studier som kan belyse dokumenterte kliniske effekter, utfordringer for pasientsikkerheten samt kost/nytte analyser for CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen radiologi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

CE—merkede og FDA-sertifiserte kommersielt tilgjengelige KI produkter til bruk i radiologi
KI-algoritmer for vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi

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

Det kommer nå et økende antall CE-merkede og FDA-sertifiserte KI-løsninger innen medisinsk radiologi på markedet. Ofte mangler tilstrekkelig dokumentasjon om:

- kjennetegn ved den populasjon som er anvendt for å utvikle algoritmen
- oversikt over de tre sentrale datasettene (trening, validering og test)
- hvilken grad løsningene er validert mht. diagnostisk treffsikkerhet sammenholdt med vurderinger av kvalifiserte radiologer samt en oversikt over hvilke parametere som er brukt for å angi nøyaktighet og presisjon
- klinisk effekt
- pasientsikkerhetsrisikoer

Illustrerende sitat:

To demonstrate reliable performance, it is important to look beyond common machine learning performance statistics such as accuracy and to evaluate in addition whether the ML4H tool is suited to the clinical setting in which it will be used;

(Fra: Oala, L., Murchison, A.G., Balachandran, P. et al. Machine Learning for Health: Algorithm Auditing & Quality Control. J Med Syst 45, 105 (2021)

Siden det nå er på gang anskaffelser av slike løsninger også i Norge (Vestre Viken/Vestfold) samt oppstart av lignende prosjekter i de tre andre helseregionene, er det viktig å fremskaffe et mest mulig relevant og oppdatert kunnskapsgrunnlag for anskaffelser og implementering av KI-løsninger på dette feltet. Validerte KI-løsninger vil kunne gi et vesentlig bidrag til å redusere de betydelige og økende de kapasitetsutfordringene innen radiologifaget.

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.*

Population/Problem: Clinical safety and efficacy of CE-approved AI product for use in radiology

Intervention: Implementation of CE-approved AI product in diagnostics in radiology departments

Comparison: Diagnostics by radiologist

Outcome: Reduced mortality, morbidity, waiting lists, amount of contrast use (iodine (CT)/gadolinium (MRI), radiation dose (x-ray and CT)

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

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

I dag tolkes røntgenbilder og andre bildemodaliteter innen radiologifaget nærmest utelukkende av radiologer. KI-løsninger vil kunne avlaste radiologene ved i første omgang å gi beslutningsstøtte for radiologenes vurderinger. Primært vil disse løsningene komme i tillegg til dagens tilbud (slik det legges opp til i den nasjonale strategien for KI:

KI-baserte løsninger skal respektere menneskets selvbestemmelse og kontroll

Utvikling og bruk av kunstig intelligens skal bidra til et demokratisk og rettferdig samfunn ved å styrke og fremme enkeltmenneskets grunnleggende friheter og rettigheter. Den enkelte skal ha rett til ikke å være underlagt en automatisert behandling hvis beslutningen systemet fatter berører dem i vesentlig grad. Mennesker skal være inne i beslutningsprosessene for å kvalitetssikre og gi tilbakemelding i alle ledd i prosessen («human-in-the-loop»)

(<https://www.regjeringen.no/contentassets/1febbbb2c4fd4b7d92c67ddd353b6ae8/no/pdfs/ki-strategi.pdf>, s.59)

- | 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:

For å kunne ta i bruk KI-løsninger innen dette og andre felt, må vi utvikle og ta i bruk metoder for validering av slike løsninger på en relevant pasientpopulasjon, gjennom å sammenligne vurderingene fra KI-løsninger med tilsvarende vurderinger av kvalifiserte radiologer. Validerte løsninger vil i første omgang bare tas i bruk som beslutningsstøtte for radiologer/klinikere.

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

Det bør også vurderes å inkludere FDA-sertifiserte (USA) KI-løsninger

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 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:

Når det først er krysset av NEI for første spørsmål, er det fordi det i dag i svært begrenset grad er tatt i bruk KI-løsninger i norsk helsetjeneste. Men når slike løsninger tas i bruk vil det finansielle ansvaret for finansiering måtte bæres av de virksomheter som tar løsningene i bruk, (på linje med annen hardware og software).

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Helsedirektoratet har vært, og er i dialog med sektoren for å undersøke evt. behov for normering for å sikre god praksis ved bruk av kunstig intelligens, særlig innenfor det radiologiske fagfeltet siden det er mye aktivitet på dette området.

Siden KI er nytt og kan brukes på svært mange måter, har Helsedirektoratet ikke bestemt seg for hvordan området best kan normeres. En mulighet er å oppdatere en og en faglig retningslinje med informasjon rundt bruk av KI, men det er en fare for å begrense heller enn å støtte videreutvikling dersom det gjøres slik, siden utviklingen går fort, og revidering av retningslinjer tar tid. En annen mulighet er å lage en mer generell retningslinje for KI i helsetjenesten, som legger seg "oppå" eller i tillegg til de faglige retningslinjene, men det er uklart om det vil gi noe stor verdi siden den er generell.

Foreløpig har Helsedirektoratets tilnærming derfor vært å bruke "følge med"-rollen og rollen som faglig veileder (gjennomføre muntlig veiledning). Ved å bidra til at helsetjenesten og helseforvaltningen hele tiden er i tett dialog, skjer normering ved hjelp av dialog og ved at man "konvergerer" mot trygg bruk av KI. Helsedirektoratet har siste årene deltatt i og tilrettelagt for mange og brede arenaer for dialog mellom forskningsmiljøene, privat næringsliv, helsetjenesten, brukerne og sentral helseforvaltning.

Dialog med Helsedirektoratet tilsier at direktoratet ikke nødvendigvis at dette er måten å løse normeringsbehovet på i et lengre perspektiv, men at det er behov for å løse det slik inntil alle parter får mer erfaring med bruk av KI.

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

KI-algoritmer bidrar ikke til stråleeksponering, men det utprøves å KI-algoritmer (St.Olavs hospital) som kan bidra til å redusere og målrette stråleeksponering.

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

Radiologi/radiologer, men metoden inkluderer også annet helsepersonell som radiografer, strålefysikere, klinikere og annet hjelpepersonell

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 foreslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

KI-algoritmer foreslås vurdert uavhengig av alvorlighetsgraden for de sykdommer som diagnostiseres. Validerte KI-algoritmer kan likevel tenkes å forbedre gjennomsnittskvaliteten på diagnostikken, men kanskje i enda høyere grad bidra til hurtigere diagnostikk, noe som er viktig for behandling av alvorlige sykdommer

Forventet effekt

Effektmål for å ta i bruk KI-løsninger:

- Større kapasitet, kortere ventetid
- Minst samme kvalitet
- På sikt være mer kostnadseffektivt enn å løse kapasitetsutfordringen ved tilsvarende økning av antallet radiologer

Sikkerhet og bivirkninger

Jf punkt 3 ovenfor der pasientrisikoer er listet som ett av flere forhold som skal inn i vurderingen av de KI-løsningene som inngår i metodevurderingen. Det presiseres ellers at metodevurderingen avgrenses til bruk av KI-løsninger som beslutningsstøtte for radiologer/klinikere

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I 2008 ble det i norsk helsetjeneste tatt 4,3 millioner røntgenbilder (Kilde: Statens strålevern). Disse data er senere ikke oppdatert, men i løpet av 2022/2023 antas ny registrering å være etablert, ifølge Direktoratet for strålevern og atomberedskap. Informasjon fra enkeltsykehus indikerer at dette antallet radiologiske undersøkelser kan være fordoblet i dag kan være fordoblet

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Vanskelig å estimere på nåværende tidspunkt, men på kort sikt antas innføringen av KI-løsninger å medføre pukkelkostnader. Ved storskala implementering forventes slike løsninger på lengre sikt å være kostnadseffektive, i den forstand at de muliggjør økning av analysekapasitet til en lavere marginalkostnad enn ved bruk av radiologer. Dessuten forventes tilgangen på radiologer å bli langt knappere enn behovet for radiologiske tjenester (analyser av bilder).

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

Eur Radiol. 2021 Jun;31(6):3797-3804. doi: 10.1007/s00330-021-07892-z. Epub 2021 Apr 15. Artificial intelligence in radiology: 100 commercially available products and their scientific evidence

[Kicky G van Leeuwen](#)¹, [Steven Schalekamp](#)², [Matthieu J C M Rutten](#)^{2,3}, [Bram van Ginneken](#)², [Maarten de Rooij](#)²

Health technology assessment for radiologists: basic principles and evaluation framework

[Morgan E Lim](#)¹, [Daria O'Reilly](#), [Jean-Eric Tarride](#), [Natasha Burke](#), [Ilia L Ferrusi](#), [Kaitryn Campbell](#), [Ron Goeree](#)

Artificial Intelligence and Health Technology Assessment: Anticipating a New Level of Complexity, in **Journal of Medical Internet Research, Vol. 22. No 7**

(2020) [Hassane Alami](#)^{1,2,3}; [Pascale Lehoux](#)^{2,3}; [Yannick Auclair](#)¹; [Michèle de Guise](#)¹; [Marie-Pierre Gagnon](#)^{4,5}; [James Shaw](#)^{6,7}; [Denis Roy](#)¹; [Richard Fleet](#)^{4,8,9}; [Mohamed Ali Ag Ahmed](#)¹⁰; [Jean-Paul Fortin](#)^{4,11}

Muehlematter, U. J., Daniore, P., and Vokinger, K. N., *Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): a comparative analysis*. The Lancet Digital Health, 2021. 3(3): p. e195-203.

Benjamens, S., Dhunoo, P., and Meskó, B., *The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database*. npj Digital Medicine, 2020. 3(1).

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

Viser til lenker fra AI-forradiology.com med oversikt over produkter og leverandører:

<https://grand-challenge.org/aiforradiology/>, og

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

Ikke relevant for de problemstillinger som adresseres her

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

KI-løsninger vil ha klart størst effekt for høyvolumtjenester. Det kan derfor være relevant å identifisere KI-løsninger for tjenester med pasientvolum over en viss størrelse.

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.)

Vi ser ingen interessekonflikter, ettersom ingen av forslagstillerne har bindinger til kommersielle aktører.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_014 Kunstig intelligens-løsninger innen radiologi

1.1 Oppsummering

Forslag om å metodevurdere alle CE-merkede og FDA-godkjente løsninger med kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi. Kunstig intelligens skal fungere som beslutningsstøtte for radiologers faglige vurdering, gjennom tolkning av bilder fra CT, MRI, og røntgen. Flere helseforetak har per i dag tatt i bruk ulike typer radiologiske KI-løsninger.

Populasjon: 1) CT/røntgen av lungevev, 2) brystkreft, 3) frakturer, 4) MS, 5) hjerneslag

Komparator: radiologisk undersøkelse hvor radiolog analyserer bildene

Intervensjon: radiologisk undersøkelse hvor kunstig intelligens (algoritmer) analyserer bildene

Utfall: spesifisitet, sensitivitet

Forslag til fageksperter: radiologer, eventuelt andre basert på fagområde (onkologer, ortopeder, nevrologer, etc?)

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Radiologi og nukleærmedisin
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

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

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 mener det er mest hensiktsmessig å starte metodevurderingsarbeidet innen dette feltet med en kartlegging av tilgjengelig litteratur for radiologiske KI-løsninger innen ett eller flere av fagområdene på prioriteringslisten (lungenoduli, brystkreft, frakturer, MS, og hjerneslag). Dersom det ønskes metodevurdering med én gang, virker det å foreligge nok litteratur for å metodevurdere radiologiske KI-løsninger for analyse av henholdsvis lungenoduli, brystkreft, og/eller hjerneslag. Det virker imidlertid som om det er en del forbehold som kan begrense nytten ved et slikt metodevurderingsarbeid (se punkt 2.3).

2. Punktoppsummering

ID2022_014 Kunstig intelligens-løsninger innen radiologi

2.1 Om metoden

- Forslag om å metodevurdere alle CE-merkede og FDA-godkjente løsninger med kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi
- Kunstig intelligens skal hjelpe til med tolkning av bilder fra CT, MRI, og røntgen, og skal fungere som beslutningsstøtte for radiologers faglige vurdering
- Flere helseforetak har enten tatt i bruk ulike radiologiske KI-løsninger, og/eller startet prosjekter knyttet til utprøving av slikt utstyr
- Forslagsstillerne har utarbeidet en liste over forslag til prioriterte fagområder som kan være et utgangspunkt for eventuell bestilling av metodevurdering:
 1. CT/røntgen av lungevev (lungenoduli)
 2. Brystkreft
 3. Frakturer
 4. Multippel sklerose
 5. Hjerneslag
- KI-løsninger ha størst effekt ved høyvolumtjenester, dvs. fagområder som har et pasientvolum over en viss størrelse. Pasientvolumet vil avhenge av type fagområde.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har gjennomført et overordnet systematisk søk etter litteratur som omhandler radiologiske KI-løsninger, uavhengig av fagområde. Søket identifiserte 9 metanalyser, 12 systematiske oversikter, og én metodevurdering, samt to pågående arbeid fra NICE (*diagnostic guidance*).
- I henhold til prioriteringslisten fordeler den identifiserte litteraturen seg slik:
 1. **Lungekreft/lungenoduli:** 2 metaanalyser, 4 systematiske oversikter, 1 metodevurdering, og 1 pågående metodevurdering (*diagnostic guidance fra NICE*)
 2. **Brystkreft:** 3 metaanalyser, og 3 systematiske oversikter,
 3. **Frakturer:** ingen litteratur identifisert gjennom uspesifisert søk
 4. **Multippel sklerose:** ingen litteratur identifisert gjennom uspesifisert søk
 5. **Hjerneslag:** 1 metaanalyse, 1 systematisk oversikt, og 1 pågående metodevurdering (*diagnostic guidance fra NICE*)

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Fra FHIs perspektiv virker det mest hensiktsmessig å starte et eventuelt arbeid med en kartlegging av ett eller flere av fagområdene på prioriteringslisten, for å få et klarere bilde av:
 1. tilgjengelig litteratur som rapporterer på ønskede utfallsmål, som sensitivitet og spesifisitet, samt
 2. identifisere tilgjengelige KI-produkter
- På bakgrunn av det uspesifikke litteratursøket virker det som om det foreligger tilstrekkelig litteratur til å kunne gjennomføre metodevurdering av radiologiske KI-løsninger for analyse av lungenoduli, brystkreft, og/eller hjerneslag. Et metodevurderingsarbeid vil imidlertid komme med en del forbehold:
 1. Det er lite trolig at det foreligger data i form av randomiserte, kontrollerte studier
 2. Det er lite trolig at det foreligger tilstrekkelig data med hensyn på klinisk nytte
 3. Dersom det ikke finnes data på klinisk nytte, er det ikke sikkert at det vil være hensiktsmessig å gjøre en modellbasert helseøkonomisk analyse
 4. Datagrunnlaget vil bestemme om det er mulig å presentere dataene som en metaanalyse, eller om de må oppsummeres narrativt
 5. Ønskede utfallsmål er oppgitt å være sensitivitet og spesifisitet. Basert på det uspesifikke litteratursøket er det identifisert metaanalyser som presenterer data på disse utfallsmålene, ved radiologiske KI-løsninger for hhv brystkreft og hjerneslag.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_014 Kunstig intelligens-løsninger innen radiologi

Generisk navn	Kunstig intelligens til analyse av radiologiske bilder
---------------	--

Produktnavn	Flere
-------------	-------

Produsenter	Flere
-------------	-------

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Forslag om å metodevurdere alle CE-merkede og FDA-godkjente løsninger med kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi. Prinsippet er at kunstig intelligens skal hjelpe til med tolkning av bilder fra CT, MRI, og røntgen. Det finnes flere produsenter med ulike KI-produkter på markedet, som brukes til ulike fagfelt innen radiologi, som f.eks. (som nevnt i forslaget):

- Transpara® (*ScreenPoint Medical*) til brystkreftscreening (mammografi) [1]
- AI-Rad Companion Chest CT (*Siemens*) til analyse av CT-bilder av bryst (lunge/hjerte) [2]
- BoneXpert (*Visiana*) til mål av beinalder (skjelettmodenhet) [3]

Ifølge forslaget har flere helseforetak enten tatt i bruk ulike radiologiske KI-løsninger, og/eller startet prosjekter knyttet til utprøving av slikt utstyr. Metodeforslaget nevner flere databaser som lister opp CE-merkede og/eller FDA-godkjente KI-løsninger innen ulike fagområder [4-8]. Fagområdene for de ulike KI-løsningene innen radiologi kan deles inn etter radiografisk modalitet (f.eks. røntgen, MRI, og CT), sykdom/tilstand (f.eks. kreft, slag, frakturer, og MS), eller etter organsystem (f.eks. hjerte-karsystem, hjerne, lunge, og skjelett). I samtale med forslagsstillerne ble det utarbeidet et forslag til en prioriteringsliste som kan ligge til grunn for prioritering av fagområde til eventuell bestilling av fullstendig metodevurdering:

- 1) CT/røntgen av lungevev mhp lungenoduli
- 2) Brystkreft
- 3) Frakturer
- 4) Multippel sklerose
- 5) Hjerneslag

Kunstig intelligens baserer seg blant annet på maskinlæring, hvor datamaskiner lærer å finne mønstre i store datamengder, gjennom bruk av statistiske metoder [9, 10]. Mange KI-løsninger innen radiologi er basert på dyplæringsalgoritmer, f.eks. Transpara og AI-Rad Companion Chest CT [1, 2]. Dyplæring er en intuitiv form for maskinlæring der datamaskiner trenes opp til å tilegne seg kunnskap om noe som er ukjent fra før [11]. Dyplæring foregår i såkalte «dype kunstige nevrale nettverk», hvor «dyp» indikerer mer enn tre lag med nevrale nettverk (datastruktur inspirert av menneskelig hjerne) [11].

Potensiell nytte

KI-løsninger innen radiologi skal ikke erstatte radiologer, men fungere som beslutningsstøtte for radiologers faglige vurdering, og dermed avlaste den totale arbeidsbyrden. Ideelt sett vil innføring av KI-løsninger kunne føre til bedre nøyaktighet, effektivitet og produktivitet [12].

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold

Det er viktig at pasientsikkerheten og personvernet (GDPR) ivaretas, særlig med hensyn på KI-løsninger som lagrer bilder i skytjenester, slik at personsensitive opplysninger ikke kommer på avveie. KI-løsningene må også være tilstrekkelig validerte og sensitive for å unngå falske positive og falske negative resultater av bildeanalysene.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Ifølge forslaget vil KI-løsninger ha størst effekt ved høyvolumtjenester, dvs. fagområder som har et pasientvolum over en viss størrelse. Det spesifiseres ikke i metodeforslaget hvilke fagområder dette innebærer, og heller ikke hvor stort pasientvolumet bør være. Imidlertid utarbeidet forslagsstillerne som nevnt et forslag til en prioriteringsliste over fagområder aktuelle som utgangspunkt til eventuell metodevurdering. Under er det forsøkt å gi en viss pekepinn på pasientgrunnlaget for de enkelte foreslåtte fagområdene: 1 CT/røntgen av lungevev mhp lungenoduli: Pasientgrunnlaget omfatter all radiologisk undersøkelse av alle kvinner og menn som undersøkes for lungenoduli (lungekreft). Det er noe uklart om dette også vil inkludere videre oppfølging av alle som har eller har hatt lungekreft. Hvert år får i overkant av 3300 personer påvist lungekreft i Norge, og ved utgangen av 2020 levde nesten 10 000 personer med lungekreft i Norge [13]. 2 Brystkreft: Alle kvinner mellom 50-69 år skal tilbys mammografiscreening annen hvert år. Total andel kvinner i denne aldersgruppen tilsvarer ca. 650 000 kvinner [14, 15]. I tillegg kommer radiologisk undersøkelse av alle kvinner og menn som undersøkes for brystkreft, samt oppfølging av alle som har eller har hatt brystkreft. Hvert år får i underkant av 3500 personer påvist brystkreft i Norge, og ved utgangen av 2020 levde 52 750 personer med brystkreft i Norge [13]. 3 Frakturer: Det er vanskelig å estimere pasientgrunnlaget, da dette vil inkludere alle personer (voksne og barn) som gjennomgår radiologisk undersøkelse for mistenkt beinbrudd, uavhengig av årsak. Ca. 9000 personer brykker hofte og 15 000 personer brykker håndleddet hvert år [16]. Mellom 240 000 og 300 000 personer osteoporose, hvilket øker risikoen for beinbrudd [16]. 4 Multippel sklerose (MS): Personer med MS følges opp med jevnlig MR-undersøkelse av hjerne. Ifølge MS-forbundet er det i overkant av 12 000 personer med MS i Norge [17]. 5 Hjerneslag: Ifølge Norsk Hjerneslagregister blir ca. 10 000-11 000 pasienter lagt inn på norske sykehus med hjerneslag hvert år [18]. Etter hvert som befolkningen blir eldre kan man forvente en økning i antall årlige hjerneslag [18].
Dagens behandling	Per i dag blir alle radiologiske bilder analysert og tolket av radiologer.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke relevant</i>

3.2 Referanser

1. ScreenPoint Medical. *Transpara - powered by fusionAI*. [Nettside] 2021 [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://screenpoint-medical.com/fusion-ai/>.
2. Siemens Healthineers. *AI-Rad Companion - Providing multi-modality imaging decision support*. [Nettside] 2022 [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/digital-health-solutions/digital-solutions-overview/clinical-decision-support/ai-rad-companion>.
3. Visiana. *Automated bone age estimation - BoneXpert: One product – three editions*. [Nettside] [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://bonexpert.com/>.
4. AI for Radiology. *Products*. [Nettside] 2022 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://grand-challenge.org/aiforradiology/>.
5. US Food and Drug Administration. *Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices*. [Nettside] 2021 22.09.2021 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-ai-ml-enabled-medical-devices>.
6. The Medical Futurist. *FDA-approved A.I.-based algorithms*. [Nettside] 2022 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/>.

7. Wu, E., et al. *Medical AI Evaluation Database*. [Nettside] 2021 23.04.2021 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://ericwu09.github.io/medical-ai-evaluation/>.
8. ACR Data Science Institute. *AI Central*. [Nettside] [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://aicentral.acrdsi.org/>.
9. Tidemann, A. and A.C. Elster. *Maskinlæring* [Nettside] 2019 07.06.2019 [cited 06.01. 2022]; Available from: [https://snl.no/maskinlæring](https://snl.no/maskinl%C3%A6ring).
10. Kommunal- og moderniseringsdepartementet, *Nasjonal strategi for kunstig intelligens*. 2020, Kommunal- og moderniseringsdepartementet: Norge.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_014 Kunstig intelligens-løsninger innen radiologi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Et enkelt søk i clinicaltrials.gov viste at det er flere pågående kliniske studier som omhandler kunstig intelligens og radiologi. Kun et fåtall av disse er imidlertid randomiserte, kontrollerte studier som undersøker nøyaktighet og presisjon.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -

Metodevurderinger

Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger eller lokale mini-metode vurderinger som omhandler bruk av kunstig intelligens.

Retningslinjer

Vi har ikke identifisert egne retningslinjer for radiologiske KI-løsninger. Billediagnostikk generelt nevnes i flere ulike nasjonale faglige retningslinjer [19], inkludert nasjonale faglige retningslinjer for fire av de fem fagområdene på prioriteringslisten utarbeidet av forslagsstillerne; henholdsvis lungekreft [20], brystkreft [21], MS [22] og hjerneslag [23].

Nasjonale prosjekter og strategier

Kommunal- og moderniseringsdepartementet utarbeidet i 2020 en nasjonal strategi for kunstig intelligens [10]. Denne strategien skal fungere som et rammeverk for offentlige og private virksomheter som ønsker å utvikle og bruke kunstig intelligens, og er ikke spesifikk for (radiologiske) KI-løsninger til medisinsk bruk. Flere etater, inkludert Helsedirektoratet, er involvert i det nasjonale koordineringsprosjektet «Bedre bruk av kunstig intelligens», som har til hensikt å hjelpe og veilede helsetjenesten slik at den kan lykkes bedre med å ta i bruk kunstig intelligens [24]. I oktober 2021 ble det publisert en rapport basert på dette prosjektet, som foreslår nasjonale tiltak ved innføring og bruk av kunstig intelligens innen radiologi [25].

Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -

Systematiske oversikter og metaanalyser

Vi har identifisert ni metaanalyser (2020-2021) som har undersøkt sensitivitet, spesifisitet, og/eller nøyaktighet ved ulike radiologiske KI-løsninger for diverse maligne og ikke-maligne tilstander [26-34]. Med hensyn på prioriteringslisten over fagområder, omhandler én av metaanalysene (blant annet) lungekreft [26], mens én metaanalyse har lungekreft inkludert i totalanalysen [34], tre metaanalyser omhandler (blant annet) brystkreft [26, 30, 34], og én omhandler hjerneblødning [29]. Den ene metaanalysen som blant annet omhandler lungekreft og brystkreft, rapporterer data på diagnostisk nøyaktighet [26], mens de to resterende metaanalysene som (blant annet) omhandler brystkreft, samt metaanalysen som omhandler hjerneblødning, rapporterer data på sensitivitet og spesifisitet [30, 34].

I tillegg har vi identifisert 12 (mer eller mindre) systematiske oversikter (2019-2021) som har identifisert og/eller oppsummert studier av ulike radiologiske KI-løsninger for diverse

	maligne og ikke-maligne tilstander [35-46]. Med hensyn på prioriteringslisten over fagområder, omhandler fire av de systematiske oversiktene lungekreft [37, 40, 42, 43], tre omhandler brystkreft [36, 43, 46], og én omhandler hjerte-karsykdommer [38]. <u>Metodevurderinger</u> Vi har identifisert en metodevurdering fra Canada (CADTH; 2020) som har undersøkt effekt av ulike KI-løsninger innen radiologi ved klassifisering av lungenoduler [47]. Metodevurderingen oppsummerer dataene narrativt, hhv sensitivitet, spesifisitet, og nøyaktighet, og oppgir ingen helseøkonomisk analyse på grunn av manglende evidens. <u>Pågående arbeid</u> Søk etter pågående systematiske oversikter som omhandler radiologiske KI-løsninger gav 447 treff i PROSPERO-databasen. Vi identifiserte også to pågående arbeider (<i>diagnostic guidance</i>) ved NICE (Storbritannia), som omhandler kunstig intelligens for analyse av CT-bilder av henholdsvis lunge (lungenoduler) [48] og hjerne (hjerneslag) [49]. Begge arbeidene er planlagt ferdigstilt i 2022.
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noen tidligere nasjonale metodevarsler som spesifikt omhandler (radiologiske) KI-løsninger. I egnethetsvurdering ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto, nevnes det kort at det finnes KI-løsninger for analyse av netthinnefoto [50]. Det finnes flere metodevarsler fra FHI vedrørende ulike radiologiske undersøkelser ved diverse sykdommer/tilstander, men ingen av disse omhandler kunstig intelligens [51]. Vi har identifisert tre metodevarsler (<i>medtech innovation briefings</i>) fra NICE (Storbritannia), som omhandler bruk av kunstig intelligens til analyse av CT-bilder av hjerne [52] og brystkasse [53], samt ved mammografi [54].
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant
4.5 Referanser	

1. ScreenPoint Medical. *Transpara - powered by fusionAI*. [Nettside] 2021 [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://screenpoint-medical.com/fusion-ai/>.
2. Siemens Healthineers. *AI-Rad Companion - Providing multi-modality imaging decision support*. [Nettside] 2022 [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/digital-health-solutions/digital-solutions-overview/clinical-decision-support/ai-rad-companion>.
3. Visiana. *Automated bone age estimation - BoneXpert: One product – three editions*. [Nettside] [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://bonexpert.com/>.
4. AI for Radiology. *Products*. [Nettside] 2022 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://grand-challenge.org/aiforradiology/>.
5. US Food and Drug Administration. *Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices*. [Nettside] 2021 22.09.2021 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-ai-ml-enabled-medical-devices>.
6. The Medical Futurist. *FDA-approved A.I.-based algorithms*. [Nettside] 2022 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://medicalfuturist.com/fda-approved-ai-based-algorithms/>.
7. Wu, E., et al. *Medical AI Evaluation Database*. [Nettside] 2021 23.04.2021 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://ericwu09.github.io/medical-ai-evaluation/>.
8. ACR Data Science Institute. *AI Central*. [Nettside] [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://aicentral.acrdsi.org/>.
9. Tidemann, A. and A.C. Elster. *Maskinlæring* [Nettside] 2019 07.06.2019 [cited 06.01. 2022]; Available from: <https://snl.no/maskinl%C3%A6ring>.
10. Kommunal- og moderniseringsdepartementet, *Nasjonal strategi for kunstig intelligens*. 2020, Kommunal- og moderniseringsdepartementet: Norge.
11. Tidemann, A. *Dyplæring*. [Nettside] 2021 05.07.2021 [cited 06.01. 2022]; Available from: <https://snl.no/dypl%C3%A6ring>.
12. Jalal, S., S. Nicolaou, and W. Parker, *Artificial Intelligence, Radiology, and the Way Forward*. Can Assoc Radiol J, 2019. **70**(1): p. 10-12.

13. Kreftregisteret, *Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2021, Kreftregisteret: Norge.
14. Kreftregisteret. *Om mammografiprogrammet*. [Nettside] [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/screening/mammografiprogrammet/>.
15. Statistisk Sentralbyrå. *Statistikkbanken: Befolkning - 03031: Befolkning, etter alder, statistikkvariabel, år og kjønn*. [Nettside] [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/03031/tableViewLayout1/>.
16. Meyer, H.E. *Fakta om beinskjørhet og brudd (osteoporose og osteoporotiske brudd)* [Nettside] 2004 20.10.2016 [cited 12.01. 2022]; Available from: <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/beinskjorhet/beinskjorhet-og-brudd---fakta-om-os/>.
17. MS-forbundet. *Statistikk om MS*. [Nettside] 2021 [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.ms.no/fakta-om-ms/hva-er-ms/statistikk-om-ms>.
18. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. *Norsk hjerneslagregister*. [Nettside] [cited 05.01. 2022]; Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/hjerte-og-karsykdommer/norsk-hjerneslagregister>.
19. Helsedirektoratet. *Nasjonale anbefalinger, råd og pakkeforløp*. [Nettside] [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?tema=retningslinje>.
20. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom*. 2013, Helsedirektoratet: Norge.
21. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*. 2019, Helsedirektoratet: Norge.
22. Helsedirektoratet, *Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose* 2017, Helsedirektoratet: Norge.
23. Helsedirektoratet, *Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag*. 2017, Helsedirektoratet: Norge.
24. Helsedirektoratet. *Om det nasjonale koordineringsprosjektet «Bedre bruk av kunstig intelligens*. [Nettside] 2020 20.11.2021 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/om-oss/forsoksordninger-og-prosjekter/kunstig-intelligens/om-det-nasjonale-koordineringsprosjektet-om-kunstig-intelligens>.
25. Helsedirektoratet, et al., *Tilrettelegging for bruk av kunstig intelligens i helsetjenesten - Med utgangspunkt i det radiologiske fagområdet*. 2021, Helsedirektoratet: Norge. p. 1-78.
26. Aggarwal, R., et al., *Diagnostic accuracy of deep learning in medical imaging: a systematic review and meta-analysis*. NPJ Digit Med, 2021. **4**(1): p. 65.
27. Ahmad, R., *Reviewing the relationship between machines and radiology: the application of artificial intelligence*. Acta Radiol Open, 2021. **10**(2): p. 2058460121990296.
28. Cuocolo, R., et al., *Machine learning for the identification of clinically significant prostate cancer on MRI: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2020. **30**(12): p. 6877-6887.
29. Daugaard Jørgensen, M., et al., *Convolutional neural network performance compared to radiologists in detecting intracranial hemorrhage from brain computed tomography: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2022. **146**: p. 110073.
30. Li, J., et al., *The value of S-Detect for the differential diagnosis of breast masses on ultrasound: a systematic review and pooled meta-analysis*. Med Ultrason, 2020. **22**(2): p. 211-219.
31. Li, Y., et al., *Accuracy of deep learning for automated detection of pneumonia using chest X-Ray images: A systematic review and meta-analysis*. Comput Biol Med, 2020. **123**: p. 103898.
32. Soffer, S., et al., *Deep learning for pulmonary embolism detection on computed tomography pulmonary angiogram: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 15814.
33. van Kempen, E.J., et al., *Performance of machine learning algorithms for glioma segmentation of brain MRI: a systematic literature review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2021. **31**(12): p. 9638-9653.
34. Zheng, Q., et al., *Artificial intelligence performance in detecting tumor metastasis from medical radiology imaging: A systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine, 2021. **31**: p. 100669.
35. Domingues, I., et al., *Using deep learning techniques in medical imaging: a systematic review of applications on CT and PET*. Artificial Intelligence Review, 2020. **53**(6): p. 4093-4160.
36. Freeman, K., et al., *Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy*. Bmj, 2021. **374**: p. n1872.
37. Huang, S.C., et al., *Fusion of medical imaging and electronic health records using deep learning: a systematic review and implementation guidelines*. NPJ Digit Med, 2020. **3**: p. 136.
38. Jamthikar, A.D., et al., *Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using carotid ultrasound B-mode imaging*. Rheumatol Int, 2020. **40**(12): p. 1921-1939.
39. Jiang, B., et al., *Development and application of artificial intelligence in cardiac imaging*. Br J Radiol, 2020. **93**(1113): p. 20190812.
40. Krarup, M.M.K., et al., *Artificial Intelligence for the Characterization of Pulmonary Nodules, Lung Tumors and Mediastinal Nodes on PET/CT*. Semin Nucl Med, 2021. **51**(2): p. 143-156.
41. Rashid, M., H. Singh, and V. Goyal, *The use of machine learning and deep learning algorithms in functional magnetic resonance imaging—A systematic review*. Expert Systems, 2020. **37**(6): p. e12644.
42. Sadaghiani, M.S., S.P. Rowe, and S. Sheikhbahaei, *Applications of artificial intelligence in oncologic (18)F-FDG PET/CT imaging: a systematic review*. Ann Transl Med, 2021. **9**(9): p. 823.

43. Shivakumar, N., et al., *Use of deep learning for detection, characterisation and prediction of metastatic disease from computerised tomography: a systematic review*. Postgrad Med J, 2021.
44. Si, L., et al., *Deep learning in knee imaging: a systematic review utilizing a Checklist for Artificial Intelligence in Medical Imaging (CLAIM)*. Eur Radiol, 2021.
45. Sollini, M., et al., *Towards clinical application of image mining: a systematic review on artificial intelligence and radiomics*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(13): p. 2656-2672.
46. Wong, D.J., et al., *Artificial intelligence and convolution neural networks assessing mammographic images: a narrative literature review*. J Med Radiat Sci, 2020. **67**(2): p. 134-142.
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Artificial Intelligence for Classification of Lung Nodules: A Review of Clinical Utility, Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. 2020, CADHT: Canada.
48. National Institute for Health and Care Excellence, *Software with artificial intelligence derived algorithms for automated detection and analysis of lung nodules from CT scan images*. 2022, NICE: UK.
49. National Institute for Health and Care Excellence, *Software with artificial intelligence derived algorithms for analysing CT brain scans in people with a suspected acute stroke*. 2022, NICE: UK.
50. Folkehelseinstituttet. *Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto* [Nettside] 2020 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/utstyr/skybasert-plattform-for-gradering-av-netthinnefoto>.
51. Helsebiblioteket. *MedNytt*. [Nettside] 2022 [cited 10.01. 2022]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt>.
52. National Institute for Health and Care Excellence, *Artificial intelligence for analysing CT brain scans*. 2020, NICE: UK.
53. National Institute for Health and Care Excellence, *Artificial intelligence for analysing chest CT images*. 2021, NICE: UK.
54. National Institute for Health and Care Excellence, *Artificial intelligence in mammography*. 2021, NICE: UK.

5. Versjonslogg

ID2022_014 Kunstig intelligens-løsninger innen radiologi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.01.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til forslag ID2022_014: KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi

Til behandling i Bestillerforum RHF 14. februar 2022

Fra aktør:	Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA)
Navn:	Eva G. Friberg - fagdirektør
Dato:	10.01.2022

Metoden vil kunne påvirke bruk av stråling:

Kunstig intelligens (KI) innen medisinsk radiologi vil kunne få stor betydning for medisinsk strålebruk selv om metoden i seg selv ikke benytter stråling. Bruk av KI innen medisinsk strålebruk må derfor vurderes opp mot krav gitt i strålevernforskriften for å sikre at innføring av KI-systemer ikke kommer i konflikt med gjeldende regelverk og at nytteverdien overstiger eventuelle negative effekter forbundet med strålebruken. Bruk av KI i beslutningsstøtte som fører til medisinsk bestråling, vil måtte vurderes nøye opp mot kravet om berettigelse. Bruk av KI i bildeanalyse vil kunne bidra til reduksjon av stråledoser gjennom optimalisering av selve undersøkelsen. Det er viktig å påse at bruk av KI innen medisinsk radiologi ikke fører til økte stråledose uten at dette eventuelt oppveies av en tilsvarende økning i klinisk nytte.

Strålevernforskriften stiller krav til at virksomheten må kunne dokumentere at nye metoder er vurdert berettiget på generelt grunnlag før disse tas i allmenn bruk, jf. § 39 første ledd. Metodevurderinger som er gjennomført i henhold til retningslinjene gitt i Nye Metoder ansees som tilstrekkelig dokumentasjon dersom vurderingene adresserer strålevern (doser og risiko) på en tilfredsstillende måte, jf. kommentarene til § 39. **DSA støtter forslaget om en nasjonal metodevurdering av kommersielt tilgjengelige CE og/eller FDA merkede KI-produkter innen medisinsk radiologi.**

Relevant informasjon om metoden:

Forslag til metodevurdering etterlyser behovet for kvalitetssikring av KI-systemer før de tas i klinisk bruk, noe DSA støtter. DSA er tydelige i sin veileder om medisinsk bruk av røntgen- og MR apparatur at CE merking i seg selv ikke er en garanti for kvalitet. CE-merking er heller ingen garanti for korrekt og optimal bruk av apparatet/systemet. Feil bruk av CE-merket utstyr kan derfor resultere i uønskede negative effekter. Ulike KI-systemer tas mer og mer i bruk innen medisinsk radiologi og DSA støtter behovet for en metodevurdering og er enige i de identifiserte endepunktene som ønskes analysert i metodevurderingen. Forslagsstiller viser også til en rekke områder der det er forventet en nytte ved bruk av KI-løsninger. Ett av disse områdene er lavere stråledose. Bruk av KI for å redusere stråledoser vil kunne påvirke bidraget til befolkningsdosen fra medisinsk radiologi.

Kontaktperson ved DSA om metoden går til metodevurdering:

Kontaktperson for faglige spørsmål og deltagelse i eventuell metodevurdering: Eva G. Friberg, fagdirektør medisinsk strålebruk, seksjon medisinsk strålebruk, epost: eva.friberg@dsa.no, tlf: 92063754

Metode ID2022_014

Innspill sendt fra Helgelandssykehuset HF ved medisinsk direktør Hanne Frøyskov

Forslag: ID2022_014 KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi.

Kort sammenfattet er interessen stor og det er svært positivt om det gjøres en HTA. Det som er omtalt i vedlegget synes relevant og nyttig.

Vi mener det er viktig at metoden utredes på en slik måte at de påfølgende anbefalingene bidrar til at KI blir en trygg og nyttig brikke i kvalitets- og effektivitetsarbeidet innenfor radiologi. Også at gevinst kan hentes gjennom riktigere triagering av undersøkelsene.

KI er viktig for forskning, men vel så viktig er det å finne de rette KI-metoder for vanlige undersøkelser som vi vet er nyttige for pasienter, men som vi i dag ikke får undersøkt raskt nok og grundig nok pga mangel på menneskelige ressurser. Vi håper at KI kan bidra til høyere kvalitet og redusert ressursbruk (altså kreve mindre av radiologene sin tid).

Vi ser at Helse Sør-øst er de som melder inn de fleste eksemplene av undersøkelser vi mener er relevante ved at de er etablerte, store i volum og tidkrevende undersøkelser pr i dag.

Ellers vises det til arbeidet i den regionale arbeidsgruppen innen KI-medisinsk radiologi.

Metode ID2022_014

Innspill sendt fra UNN HF, diagnostisk klinikk

Innspillet kommer fra

Samuel Kuttner (medisinsk fysiker som jobber med kunstig intelligens på PET-senteret) og Karl Øyvind Mikalsen, Senter for pasientnær kunstig intelligens (SPKI):

(SPKI er et regionalt kompetansemiljø for implementering av KI for bruk i helsetjenesten i samarbeid mellom UNN HF, UiT Norges arktiske universitet og Helse Nord RHF.)

Metoden er kjent og relevant, det er viktig å kvalitetssikre og validere nye kommersielle KI-produkter når de innføres. Vi ser denne metodevurderingen som nyttig.

For SPKI er det naturlig å være med å bidra i arbeid med kvalitetssikring og validering av slike produkter i Helse Nord.

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 ID2022_014 KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi

Hei, jeg synes denne henvendelsen fra HSØ var litt forvirrende. I PDF-dokumentet fremstår et behov for en generell vurdering av hvordan AI-systemer skal kvalitetssikres, mens innrapporterings-skjema er svært spesifikt og det virker som om det må utarbeides en egen metode for evaluering av hver enkelt AI-applikasjon. Da vil det bli mange metode-evalueringer i årene som kommer...

Det mest hensiktsmessige ville jo være å etablere en generisk evalueringsmetode for alle radiologiske AI-baserte løsninger, gitt at det er mange faktorer som vil være felles:

1. Kompatibilitet med lokale bildedata. De fleste AI-verktøy er svært kresne på hva slags data de kan godta for korrekt analyse. Små avvik i meta-informasjonen (dicom header) kan være nok til at applikasjonen ikke finner riktig datasett å analysere. Dette må derfor testes mot alle relevante modaliteter / diagnostiske systemer på hvert sykehus der verktøyet skal tas i bruk.
2. AI-verktøy er pr. definisjon trent på store datasett med mål å lage en modell som er robust mot variasjon i bildekvalitet og leverandør-spesifikke variasjoner i bildestruktur. Som regel vil ikke leverandørene oppgi hva slags data - eller hvor mye data en gitt modell er trent på. Det er derfor ingen garanti at modellen vil fungere bra nok før man faktisk har testet den på data fra de modalitetene på hvert sykehus som modellen skal brukes på. Det må derfor settes opp gode test-rutiner for å gjøre denne evalueringen lokalt før modellen tas i bruk klinisk.
3. Dersom punkt 2 skal kunne gjennomføres må det en grunnleggende endring til i måten vi kan sette opp radiologiske test-miljøer på. I dag må hver AI-applikasjon som vurderes innkjøpt gjennom en omfattende, tidkrevende og kostbar ROS-analyse før applikasjonen godkjennes for uttesting. Det burde være mulig å etablere mer generiske løsninger der det utarbeides en felles ROS-mal som gjelder for alle AI-løsninger - og som kun må utarbeides en gang. Man bør også vurdere å opprette sentraliserte test-miljøer som kan utføre testing på vegne av flere sykehus i regionen (f.eks i form av regionale kjernefasiliteter)

Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	

Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Prof Atle Bjørnerud	Senterleder for CRAI (Computational Radiology and Artificial Intelligence)	Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, OUS

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

Aktuelle innspill er i sin helhet gjengitt fra tilbakemelding i mails form. Denne form er valgt for å gi større rom for en mer overordnet vurdering som nødvendig og ønsket til dette omfattende forslaget.

Mvh Yndis Staalesen Strumse, Regional kompetansetjeneste for metodevurdering HSØ

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_014

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:

KI er et område i rask utvikling. Det er litt uklart hva som ønskes metodevurdert. Helsedirektoratet har stor aktivitet på området, i samarbeid med andre aktører. Høsten 2021 ble en rapport om "Tilrettelegging for bruk av kunstig intelligens i helsetjenesten Med utgangspunkt i det radiologiske fagområdet" publisert. [Tilrettelegging for bruk av kunstig intelligens i helsesektoren.pdf](https://helsedirektoratet.no/tilrettelegging-for-bruk-av-kunstig-intelligens-i-helsesektoren.pdf) (helsedirektoratet.no)

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

Navn: Siv Anette Fjellkårstad
E-post: Siv.Anette.Fjellkarstad@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.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 026-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_019 Kopanlisib til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær marginalsonelymfom (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Marginalsone B-celle lymfom er en av hovedtypene av indolente (langsomt voksende) non-Hodgkins lymfomer. Sykdommen kan ikke kureres dersom den er utbredt. Sykdomsforløpet varierer fra pasient til pasient.
- Kopanlisib er en PI3K (fosfatidylinositol 3-kinase)-hemmer. PI3K-enzymet regulerer vekst og overlevelse av celler. Det er vist at PI3K er overaktivitet i marginalsonelymfomceller og ved å hemme enzymet vill man muligens kunne forsinke eller stoppe progresjonen av kreften.
- Behandling for residivert marginalsonelymfom er basert på pasientens alder, generelle helse, symptomer og varigheten av remisjon fra siste behandling. Anbefalt behandling varierer også avhengig av hvilken type marginalsonelymfom pasienten har. Behandling av marginalsonelymfom er krevende med tanke på den underliggende heterogeniteten og de karakteristiske tilbakefallene forbundet med sykdommen.
- Identifisert både en avsluttet fase II og fase III-studie som det foreligger resultater ifra.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Spesielt pasienter med nodalt marginalsonelymfom kan by på behandlingsmessige utfordringer. De har ofte dårlig effekt av kjemoterapi og det er da behov for andre, kjemoterapifrie, tilnærminger.
- Ser behov for en metodevurdering: Studier som foreligger viser at copanlisib er effektiv i denne gruppen, men den er ikke sammenlignet mot andre preparater, kun placebo. Således er det vanskelig å si om den har bedre effekt enn kjemoterapi og andre kjemoterapifrie regimer. Per nå er det ingen godkjente kjemoterapifrie regimer for denne gruppen pasienter og således er det behov for en metodevurdering.
- Det foreligger studier (se innspillet). I den fase II studie som ble publisert i lancet i mai 2021 hadde vært interessant om man hadde brukt et annet medikament (bendamustin, zanubrutinib, umbralisib e.l) i kontrollgruppen da dette ville ha vært mer relevant å sammenligne med enn placebo.
- Per nå er det ingen PI3K-hemmere eller andre kjemoterapifrie regimer som er tilgjengelig for bruk i denne gruppen pasienter i Norge. Det er gjennomført studier både med BTK (Brutons tyrosinkinase)-hemmere (ibrutinib, zanubrutinib) og andre PI3K-hemmere (idelalisib, umbralisib). Dette er fase II-studier som viser ORR på 48% - 80%. Og flere av disse medikamentene er i bruk internasjonalt.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

-Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer. Siste utgave kom i desember 2021.

-Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vil plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kopanlisib til behandling av voksne pasienter med residivert/refraktær marginalsonelymfom

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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EM02

Virkestoffnavn: kopanlisib

Handelsnavn: -

Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Bayer AG, Germany (2)

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

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Marginalsone B-celle lymfom er en av hovedtypene av indolente (langsomtvoksende) non-Hodgkins lymfomer. Sykdommen kan ikke kureres dersom den er utbredt. Kun i noen tilfeller der kreften finnes et sted kan den kureres helt. Sykdomsforløpet varierer fra pasient til pasient. Med rett behandling og støtte kan de fleste leve et ganske normalt liv i flere år. Ettersom sykdommen vokser langsomt, er det ikke alltid nødvendig med behandling når den oppdages. I mange tilfeller vil man avvente og observere til sykdommen gir symptomer (3).

Prognosen for pasienter med marginalsone lymfom varierer med alder og sykdomshistorien til den enkelte. Ifølge lymfekreftforeningen er den gjennomsnittlige overlevelsen for lymfomer i denne gruppen ca. 9 år (3). Tilbakefall er veldig vanlig selv etter vellykket behandling (4).

Det finnes tre typer av marginalsone lymfomer; ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT), splenisk marginalsone B-celle lymfom og nodalt marginalsone B-celle lymfom (5).

- Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT lymfom) utgår fra slimhinner, hud, orbita eller kjertelvev (for eksempel lunge, mamma, thyroidea og GI traktus) og har bedre prognose enn de øvrige indolente lymfomene.
- Splenisk marginalsone B-celle lymfom har regelmessig miltaffeksjon, ofte benmargs-affeksjon, men sjeldnere affeksjon av perifere lymfeknuder. Sykdommen kan være dominert av anemi forårsaket av autoimmunitet, splenomegali og/eller margfortrengning.
- Nodalt marginalsone B-celle lymfom affiserer lymfeknuder og i enkelte tilfeller benmarg og blod. Behandlingen er som for andre indolente lymfomer (se over), men respons på kjemoterapi kan være dårlig.

Ifølge lymfekreftforeningen er forekomsten av marginalsonelymfomer stigende og det er nå målt rundt 100 nye tilfeller årlig i Norge (3).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2021 (5). Behandling for residivert marginalsonelymfom er basert på pasientens alder, generelle helse, symptomer og varigheten av remisjon fra siste behandling (7). Anbefalt behandling varierer også avhengig av hvilken type marginalsonelymfom pasienten har. Behandling av marginalsonelymfom er krevende med tanke på den underliggende heterogeniteten og de karakteristiske tilbakefallene forbundet med sykdommen (6).

De nasjonale retningslinjene anbefaler følgende behandling ved de forskjellige typene (5):

Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT):

Anbefaling ved lokalisert sykdom (stadium Pe I-II): strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait». Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab, rituximab monoterapi, R-C(H)OP eller R-Bendamustin.

Splenisk marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: splenektomi eller rituximab monoterapi.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait» ved lite symptomer. Ved behandlingsindikasjon vil fortsatt splenektomi kunne være nyttig. Alternativt kan man velge klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller ved mer avansert sykdom CHOP eller bendamustin i kombinasjon med rituximab.

Nodalt marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: Watch and wait. Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller C(H)OP-R eller Bendamustin-R.

Virkningsmekanisme	Kopanlisib er en PI3K-hemmer med hemmende aktivitet mot alle de fire isoformene inkludert PI3K-alfa- og PI3K-delta-isoformene uttrykt i ondartede B-celler (1). PI3K-enzymet regulerer vekst og overlevelse av celler. Det er vist at PI3K er overaktivt i marginalsonelymfomceller og ved å hemme enzymet vill man kunne muligens forsinke eller stoppe progresjonen av kreften (2).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Kopanlisib til behandling av voksne pasienter med residivert marginalsonelymfom (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) ☐ 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 fase III- og en fase II-studie. Legg merke til at marginalsonelymfon er en subgruppe i studiene.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med residivert/refraktær indolent eller aggressiv non- Hodgkins lymfom (n=227)	Kopanolisib	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> Objektiv responsrate (ORR) <u>Sekundære utfallsmål:</u> Varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), livskvalitet, ++	NCT01660451 CHRONOS-1 Fase-II	Avsluttet. Resultater foreligger.
Voksne pasienter (≥18 år) med residivert/refraktær indolent B-celle non-Hodgkins lymfom (n=458)	Kopanolisib + rituximab	Placebo + rituximab	<u>Primært utfallsmål:</u> PFS <u>Sekundære utfallsmål:</u> DOR, OS, sikkerhet, ++	NCT02367040 CHRONOS-3 Fase-III	Avsluttet. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (9).

4. Referanser

1. Bayer. Bayer submits regulatory applications for oncology treatment combination of kopanlisib and rituximab in the U.S. and EU [oppdatert 01.08.2021; lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/A0D8666BF569C0E8C12586FB00252BB4?open&ref=irrefndcd>
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Kopanlisib for the treatment of marginal zone lymphoma. 2018. EMA/533263/2018. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182064>
3. Lymfekreftforeningen. Marginalsone lymfom [lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/marginalsone-lymfom/>
4. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):295-305.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer, 26.5.2021[lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/behandling-ved-non-hodgkin-lymfom/b-celle-lymfom/moden-b-celle-neoplasier>
6. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, Nagler A, Ozcan M, Santoro A, et al. Efficacy and safety of kopanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Blood Adv 2021;5(3):823-8.
7. Lymphoma Research Foundation. Marginal Zone Lymphoma: Relapsed/Refractory[lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/mzl/relapsedmzl/>
8. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes for the meeting on 11-14 October 2021. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
9. Specialist Pharmacy Service. Copanlisib. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/copanlisib/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder 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 ID2022_019 Kopanlisib til behandling av voksne med residivert eller refraktær marginalsonelymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke brukt copanlisib i klinikk eller forskning. Uttalelsen blir derfor basert på resultat av kliniske studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Spesielt pasienter med nodalt marginalsonelymfom kan by på behandlingsmessige utfordringer. De har ofte dårlig effekt av kjemoterapi og det er da behov for andre, kjemoterapifrie, tilnærminger.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ingen erfaring med denne metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Som nevnt over kan spesielt pasienter med nodale marginalsonelymfomer ha dårlig effekt av kjemoterapi og således er det behov for andre alternativer. Studier som foreligger viser at copanlisib er effektiv i denne gruppen, men den er ikke sammenlignet mot andre preparater, kun placebo. Således er det vanskelig å si om den har bedre effekt enn kjemoterapi og andre kjemoterapifrie regimer. Per nå er det ingen godkjente kjemoterapifrie regimer for denne gruppen pasienter og således er det behov for en metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vedrørende det aktuelle preparatet ble det i blood advances i februar 2021 publisert langtidsresultater fra fase 2 studiet (NTC01660451). Dette var pasienter som var tungt behandlet med snitt på 3 tidligere behandlinger. Det ble oppnått ORR på 78% og effekten varte median i 24mnd. Effekten var spesielt god for de 15 pasientene med nodal marginalsone lymfomer. Dette må sies å være gode resultater for denne pasientgruppen. Dessverre var bivirkninger svært utbredt og 20% avsluttet behandling grunnet dette. Det ble i lancet i mai 2021 publisert et fase 3 studie med aktuelle

	medikament der 66 (21% av inkluderte pasienter) hadde marginalsonelymfom (25stk med nodalt marginalsonelymfom). Disse pasientene var ikke så tungt forbehandlet som i fase II studiet. Copanlisib + rituximab ble sammenlignet med placebo + rituximab og det forelå signifikant bedre ORR med det førstnevnte regime. Også i dette studiet var bivirkninger utbredt og 25% av pasientene avsluttet behandling prematurt grunnet bivirkninger. Det hadde vært interessant om man hadde brukt et annet medikament (bendamustin, zanubrutinib, umbralisib e.l) i kontrollgruppen da dette ville ha vært mer relevant å sammenligne med enn placebo.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Per nå er det ingen PI3K hemmere eller andre kjemoterapifrie regimer som er tilgjengelig for bruk i denne gruppen pasienter i Norge. Det er gjennomført studier både med BTK hemmere (ibrutinib, zanubrutinib) og andre PI3K hemmere (idelalisib, umbralisib). Dette er fase 2 studier som viser ORR på 48% - 80%. Og flere av disse medikamentene er i bruk internasjonalt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Renate Galleberg	Overlege	Kreftavdelingen Haukeland universitetssykehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_019

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 maligne lymfomer, NB: siste utgave kom i desember 2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug, vil plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 027-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Tilkjent orphan drug designation. Genterapi.
- Axicabtagene ciloleucel er en autolog T-celle immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (eng; chimeric antigen receptor/CAR) rettet mot CD19.
- DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35 % av NHL. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft. HGBL er en undergruppe av storcellet B-lymfom som er spesielt aggressiv.
- Identifisert en fase II- studie som estimeres avsluttet i 2025 og en fase III-studie som estimeres avsluttet i januar 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Kommentar fra sekretariatet

- Det er gitt oppdrag om nasjonal vurdering for samme indikasjon, men i en senere linje (ID2019_143 og ID2017_105) og for en annen indikasjon (ID2021_114). Metoden er p.t ikke besluttet innført til andre indikasjoner i Nye metoder.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden.
 - Metoden bør prioriteres for metodevurdering: Det er stort behov for et bedre behandlingstilbud for pasienter med refraktært B-cellelymfom. CAR-T behandling er godt tolerert, gir god, langvarig respons / hos mange av pasientene. Kan potensielt være kurativ.
 - Mener det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å gjennomføre en metodevurdering: CAR-T behandling er gitt i flere studier (f.eks ZUMA 1, JULIET, TRANCHEND) der man ser gode og langvarige responser hos en pasientgruppe som har svært dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandling. Man har nå 4 års oppfølgingsdata fra ZUMA 1 som bekrefter langvarige responser. Det er også publisert «real world» data som bekrefter funn i studiene nevnt over.
 - Etablerte alternativer/andre metoder: Ingen CAR-T behandling er tilgjengelige i Norge nå, men både Lisocabtagene maraleucel og Tisagenlecleucel har vært til vurdering i Nye metoder uten å bli innført.
- Samlet vurdering/prioritering:** Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

-Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer, sist utgitt desember 2021.

-Ser behov for en hurtig metodevurdering.

- Kommentarer fra arbeidsgruppeleder for handlingsprogrammet: Denne er brennaktuell og bør prioriteres høyt og vurderes raskt. Dette er en studie som virkelig viser nytten av CAR-T behandling.

Vi kunne godt tenke oss dette brukt for pasienter med f.eks. nevropati før behandlingen starter.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.02.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X

Virkestoffnavn:
aksicabtagenciloleucel

Handelsnavn: Yescarta

Legemiddelform:
Infusjonsvæske,
celledispersjon

MT-søker/innehaver:
Kite Pharma (2)

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; Blod-,
beinmargs- og lymfekreft

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35 % av NHL. Median alder ved diagnose er ca. 65 år og sykdommen rammer like mange menn som kvinner. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon og ubehandlet har de en levetid på høyst noen måneder. Rundt 80 % av pasienter under 65 år og 55 % av pasienter over 65 år vil kunne kureres med førstelinjebehandling, men mange vil ikke respondere eller få tilbakefall (RR-DLBCL). HGBL er en undergruppe av storcellet B-lymfom som er spesielt aggressiv og kan være aktuell for annen behandling enn standardbehandlingen for DLBCL. Denne gruppen har ofte trekk av Burkitt lymfom og/eller aberrasjoner i genene som koder for c-myc og bcl-2 og/eller bcl-6. Gjennomsnittlig antall pasienter per år som fikk diagnosen LBCL i perioden 2011-2020 var 395 (3, 4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av pasienter med maligne lymfomer utgitt av Helsedirektoratet (oppdatert i desember 2021). For pasienter med DLBCL er standardbehandling rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje. For pasienter som får residiv eller svikt på førstelinjebehandlingen er anbefalingen for de under 65–70 år høydosebehandling med kjemoterapi som regel i kombinasjon med rituksimab med autolog stamcellestøtte (HMAS) for de som responderer. For pasientene som gjennomgår HMAS er fem års residivfri overlevelse rundt 50%. For pasienter over 65–70 år og pasienter som ikke anses å kunne gjennomgå høydosebehandling, er behandlingsmålet livsforlengende palliasjon. Prognosen for disse pasientene er dårlig, og det er bare rundt 5 % av disse pasientene som er i live etter tre år (3).

Virkningsmekanisme

Aksikabtagenciloleucel er en autolog T-celle immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD19. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av alle B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler. Når de rekombinerte T-cellene med CD19-spesifikke reseptorer føres tilbake til pasienten, vil T-cellene gjenkjenne og eliminere målceller som uttrykker CD19 (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling (5).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) (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 én klinisk studie, en randomisert, åpen, multisenter studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med residivert eller refraktær DLBCL eller HGBL n = 359	Axicabtagene ciloleucel	Standardbehandling	Primært: Event free survival (EFS) Sekundære: Overlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Responsrate (ORR)	NCT03391466 ZUMA-7 Fase III	Estimeres avsluttet januar 2023
Pasienter med residivert eller refraktær B-cellelymfom som er uaktuelle for HMAS n = 40	Axicabtagene ciloleucel	Ingen	Primært: Komplett metabolsk respons (CMR) Sekundære: Beste objektive respons EFS OS	NCT04531046 Fase II	Estimeres avsluttet 2025

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for samme indikasjon, men i en senere linje (for status se NyeMetoder ID2019_143 og ID2017_105) og for en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2021_114) - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_027, ID2019_141, ID2020_111 og ID2019_035)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (NICE ID1684).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

1. Axicabtagene ciloleucel: Yescarta · Diffuse large B-cell lymphoma – second line [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/axicabtagene-ciloleucel/>
2. European Medicines Agency. Draft Agenda CHMP meeting 13-16 Dec 2021. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 13-16 December 2021 For Publication \(europa.eu\)](#)
3. Helsedirektoratet (2019). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 26. mai 2021, lest 10. desember 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
4. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Kreftregisteret, 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter-2020.pdf>
5. Preparatomtale Yescarta. European Medicines Agency, EMA. [publisert 10. september 2018; oppdatert 08. juli 2021] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_no.pdf
6. Axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma – second-line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 23801. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/23801-Axicabtagene-Ciloleucel-For-Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma-V1.0-AUG2019-NON-CONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder 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 ID2022_020: Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	CAR-T behandling er gitt ved OUS i forbindelse med studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har inkludert pasienter i studier ved OUS, og jeg har pasienter som selv har betalt for CAR-T behandling i USA og Sverige. Behandlingen har vært vellykket.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er stort behov for et bedre behandlingstilbud for pasienter med refraktært B-cellelymfom. CAR-T behandling er godt tolerert, gir god, langvarig respons / hos mange av pasientene. Kan potensielt være kurativ.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. CAR-T behandling er gitt i flere studier (f.eks ZUMA 1, JULIET, TRANCHEND) der man ser gode og langvarige responser hos en pasientgruppe som har svært dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandling. Man har nå 4 års oppfølgingsdata fra ZUMA 1 som bekrefter langvarige responser. Det er også publisert «real world» data som bekrefter funn i studiene nevnt over.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen CAR-T behandling er tilgjengelige i Norge nå, men både Lisocabtagene maraleucel og Tisagenlecleucel har vært til vurdering i Nye metoder uten å bli godkjent
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Turid Bjørnevik	overlege	Avd. for Kreftbehandling og medisinsk fysikk Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_020

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 maligne lymfomer, sist utgitt desember 2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Kommentarer fra arbeidsgruppeleder for handlingsprogrammet: *Denne er brennaktuell og bør prioriteres høyt og vurderes raskt. ... Dette er en veldig skikkelig studie som virkelig viser nytten av CAR-T behandling. ... Vi kunne godt tenke oss dette brukt for pasienter med f.eks. nevropati før behandlingen starter.*

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@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 1.2.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 028-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Beslutningsforum har tidligere innført virkestoffet ([ID2019_035](#): Tilbakevendende eller behandlingsresistent diffust storcellet B-cellelymfom).
- Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Polatuzumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat som binder til CD79b-proteinet på overflaten av B-celler. Over 95 % av DLBCL uttrykker CD79b.
- Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Det registreres om lag 350 tilfeller årlig i Norge.
- Det er identifisert to kliniske fase III-studier estimert avsluttet i 2026, det foreligger resultater fra en av disse.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Studien (Polarix) viser 6,5% bedre 2-års progresjonsfri overlevelse med Pola-R-CHP (76.7% vs 70.2%), med lik 2-års total overlevelse (88.7% vs 88.6%), og med vesentlig samme toleranse og toksisitet. Studien er stor (879 pasienter) og med pålitelige resultater. Bør metodevurderes. R-CHOP har vært standard ved ubehandlet DLBCL i 20 år, med modifikasjoner avhengig av risikofaktorer. I residivituasjon er det en rekke nye medikamenter som testes i kliniske studier.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer. Helsedirektoratet kommenterer at det er ønskelig med hurtig metodevurdering, men er ikke høyest prioritert ift. tid.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019. Ingen endring i finansieringsansvar

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Polatuzumabvedotin (Polivy) til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) i kombinasjon med R-CHP

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). 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: L01XC37 Virkestoffnavn: polatuzumabveodtin Handelsnavn: Polivy Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) utgjør om lag 35% av alle tilfeller av non-Hodgkin-lymfom på verdensbasis og det registreres om lag 350 tilfeller årlig i Norge (3). DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50-60% av pasienter med DLBCL vil kunne kureres med kombinasjons-kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på førstelinjehandlingen eller får tilbakefall. Median alder ved diagnose er ca. 70 år og fordelingen er omtrent lik mellom menn og kvinner (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021 (4). For pasienter med DLBCL er standardbehandling rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen at residiv/progresjon hos pasienter < 65-70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituximab. Konsolidering med HMAS for de som responderer (4).

Virkningsmekanisme

Polatuzumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat som binder til CD79b-proteinet på overflaten av B-celler. Over 95 % av DLBCL uttrykker CD79b. Etter binding blir konjugatet tatt opp i cellen og antistoffdelen blir spaltet av. Det aktive legemidlet, monometylauristatin E (MMAE) blir dermed frigitt og binder seg til mikrotubuli. Dette hemmer celledeling og induserer celledød (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Polatuzumabvedotin (Polivy), i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, til behandling av voksne pasienter med residivt/refraktært DLBCL som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (5).

Mulig indikasjon

Polatuzumabvedotin (Polivy), i kombinasjon med R-CHP, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert klinisk studie (RCT).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-80 år) med CD20+ DLBCL som ikke har mottatt behandling tidligere (n=1000)	Polatuzumabvedotin + R-CHP + vinkristin (O) placebo	Placebo + R-CHOP	<u>Primært utfallsmål:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære utfallsmål:</u> Komplett respons (CR), varighet av respons (DOR), totaloverlevelse (OS), livskvalitet, ++	NCT03274492 POLARIX Fase-III	Estimert avsluttet 28. juni 2026. Resultater foreligger.
Eldre pasienter (≥ 75 år) med DLBCL eller andre typer lymfomer som ikke har mottatt behandling tidligere (estimert n = 200)	Polatuzumabvedotin + R-MINI-CHP	R-MINI-CHOP	<u>Primært utfallsmål:</u> PFS	NCT04332822 POLAR BEAR Fase-III	Estimert avsluttet 28. februar 2026.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_035). - Andre behandlingsmetoder som omfatter DLBCL (≥2. linje) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_105 og ID2017_116)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7-8).

4. Referanser

- (1) Roche. [Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR] Phase III study shows Roche's Polivy plus R-CHP is the first regimen in 20 years to significantly improve outcomes in previously untreated aggressive form of lymphoma compared to standard of care. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-08-09.htm>
- (2) European Medicines Agency. EU/3/18/2013: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182013>
- (3) Lymfekreftforeningen. Diffust storcellet B-lymfom. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/diffust-storcellet-b-lymfom/>
- (4) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. [sist oppdatert desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- (5) Statens legemiddelverk. Preparatomtale Polivy. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
- (6) National Institute for Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma [ID3901]. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10785>
- (7) Specialist Pharmacy Service. Polatuzumab vedotin. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/polatuzumab/>
- (8) National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. Polatuzumab vedotin in addition to R-CHP for diffuse large B-cell lymphoma – first line. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/polatuzumab-vedotin-in-addition-to-r-chp-for-diffuse-large-b-cell-lymphoma-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder 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 ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har kunnskap om polatuzumab fra litteraturen. Jeg har ikke benyttet polatuzumab til pasienter med ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Jeg har erfaring med polatuzumab ved residivbehandling av to pasienter med DLBCL.
Er det klinisk behov for metoden?	Polatuzumab sammen med rituximab og cyclofosamid, doxorubicin, prednisolon (Pola-R-CHP) er testet i en randomisert, dobbelt-blind og placebokontrollert fase III studie, mot standard behandling med R-CHOP, for 879 pasienter med ubehandlet DLBCL av moderat eller høy klinisk risiko (IPI 2-5). Studien (Polarix) er publisert i New England J Medicine, 2022. Hovedresultatet er 6,5% bedre 2-års progresjonsfri overlevelse med Pola-R-CHP (76.7% vs 70.2%), med lik 2-års total overlevelse (88.7% vs 88.6%), og med vesentlig samme toleranse og toksisitet.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke benyttet Pola-R-CHP til pasienter med ubehandlet DLBCL (i førstelinje)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Studien (Polarix) er stor (879 pasienter) og med pålitelige resultater. Det er bedre progresjonsfri overlevelse, men lik total overlevelse etter 2 år, i favør av Pola-R-CHP. Jeg synes metoden bør vurderes.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Polarix er første studien med bruk av Pola-R-CHP i førstelinje ved DLBCL. Det foreligger flere mindre studier som viser effekt ved residiv eller refraktær DLBCL.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	R-CHOP har vært standard ved ubehandlet DLBCL i 20 år, med modifikasjoner avhengig av risikofaktorer. I førstelinjebehandling kjenner jeg ikke til andre medikamenter som er til vurdering nå. I residivsituasjon er det en rekke nye medikamenter som testes i kliniske studier.

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fluge	Overlege, prof. II.	Kreftavdelingen Haukeland Universitetssykehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_021

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 maligne lymfomer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

ønskelig med hurtig metodevurdering, men er ikke høyest prioritert ift. tid.

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 1.4.2019 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 029-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_022 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering hos EMA. Godkjent i USA.
- Det foreligger en rekke metoder med virkestoffet i Nye metoder. Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet til flere indikasjoner (bl.a. [ID2020_078](#), [ID2020_082](#)).
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- Metoden er antakelig aktuell for mindre enn 50 pasienter årlig i Norge.
- Det er identifisert to kliniske fase III-studier, estimert avsluttet i hhv. 2022 og 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Forslag fra fagmiljø (hele forslaget er vedlagt)

- Forslagsstiller tilhører Oslo Universitetssykehus.
- Forslaget er utarbeidet og godkjent i samarbeid med referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi og fagforeningen Norsk forum for gynekologisk onkologi.
- Forslaget gjelder Pembrolizumab 200mg iv hver 3. uke i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi med eller uten bevacizumab til pasienter med metastatisk, tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft.
- Metoden anslås å være aktuell for ca. 20 pasienter i året.
- Fem år relativ overlevelse for pasienter med metastaserende sykdom (stadium IV) oppgis å være 19%. Pasienter med tilbakefall eller metastaser har progresjonsfri overlevelse mellom 6 og 8 mndr og en totaloverlevelse mellom 13 og 16 mndr på standardbehandlingen. Median alder ved diagnose er 45 år.
- Forslagsstiller viser til Keynote 826 som er en dobbeltblindet fase III-studie. Studien viser ifølge forslagsstiller at tillegg av pembrolizumab bl.a. gir lengre progresjonsfri overlevelse, lengre total overlevelse, høyere median overlevelse, lengre tid til forverring. Halen på overlevelseskurven kan ifølge forslaget gi holdepunkt på varige remisjoner i Pembrolizumab-armen. Se vedlagt forslag for detaljer om resultater fra studien.
- Pasienter behandles i dag med platinumbasert kjemoterapi. Siden 01. oktober 2020 behandles pasienter også med bevacizumab dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Behandlingen gis med ikke-kurativ siktemål.
- Metoden som foreslås vil føre til at pembrolizumab legges til dagens standardbehandling.
- Norge har deltatt i en utprøvende studie på platinumbasert kombinasjonsbehandling med bevacizumab +/- atezolizumab (Atezolizumab er en annen sjekkpunkthemmer enn pembrolizumab). Studien er nå stengt for inklusjon.
- Bedre livskvalitet og lengre progresjonsfri- samt total overlevelse vil minimere belastning (mindre sykdomsbyrde, mindre bivirkninger fordi oppstart av ny linje kjemoterapi kan

NYE METODER

utsettes) hos pasientene men vil også ha positive effekter hos pårørende/barna til pasientene. En forlenget overlevelse i denne fasen av livet er en svært viktig gevinst for pasientene.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, sist utgitt 28.06.2021. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Overført fra folketrygden, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA (3), og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V. (1,2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Livmorhalsen er den nedre delen av livmoren og forbinder skjede og livmor. Om lag 80 % av tilfellene av livmorhalskreft oppstår i overgangssonen mellom de ulike slimhinnene ytterst i livmorhalskanalen. Den eneste kjente årsaken til livmorhalskreft er infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Langvarig infeksjon med kreftfremkallende typer av HPV kan føre til celleforandringer i livmorhalsen, som uoppdaget eller ubehandlet kan utvikle seg til kreft (5). Ved tidlige stadier av livmorhalskreft har man ingen symptomer og celleforandringer oppdages som oftest gjennom nasjonalt screeningprogram. Ved avansert sykdom kan det forekomme symptomer som blødningsforstyrrelser, blødning under eller etter samleie, uvanlig utflod eller underlivssmerter (5,6).

Hvert år får omtrent 350 norske kvinner kreft i livmorhalsen, og rundt 90 kvinner dør av sykdommen. Omkring halvparten av tilfellene rammer kvinner yngre enn 45 år (4,5). Prognosen er knyttet til størrelse og utbredelse av sykdommen ved diagnosetidspunkt. Ifølge tall for perioden 2015-2019 er 5-års total overlevelse 82 % (5). Over 95 % av kvinner i tidlige stadier av sykdommen helbredes med dagens behandlinger. Eventuelle tilbakefall kommer som regel innen tre år etter behandling, og ved kreftspredning til andre organer er prognosen betydelig dårligere med kun en av fem kvinner fortsatt i livet etter fem år eller mer (5).

Metoden omfatter behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft, og det vil antagelig være mindre enn 50 pasienter årlig som er aktuelle for slik behandling i Norge.

Dagens behandling

Livmorhalskreft forebygges hovedsakelig med vaksiner mot HPV-virus og regelmessig prøve fra livmorhalsen i Livmorhalsprogrammet (5). Nasjonale behandlingslinjer for gynekologisk kreft, inkludert livmorhalskreft, oppdatert i 2021 foreligger (6). I omkring halvparten av tilfellene er kreftsvulsten begrenset til livmorhalsen (stadium I), og konisering (fjerning av deler av livmortappen) eventuelt radiokjemoterapi anbefales. Ved mer utviklede kreftsvulster, men ingen spredning, anbefales operasjon med fjerning av livmor og lymfeknuder i området.

Stråling kombinert med kjemoterapi anbefales ved metastaser. Ved residiv eller gjenværende sykdom vil videre behandling variere avhengig av stadium og tidligere behandling. Kirurgi, kjemoterapi eller stråling kan være aktuelt, samt bevacizumab, et monoklonalt antistoff, kombinert med platinumbasert kjemoterapi (5).

Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av flere ulike former for kreft, blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner, se preparatomtalen til Keytruda (7).
Mulig indikasjon	Extension of indication to include a new indication for Keytruda, in combination with chemotherapy, with or without bevacizumab, for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults (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 randomisert, placebokontrollert klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Kvinner over 18 år med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft. Estimert n=600	Pembrolizumab + kjemoterapi med eller uten bevacizumab	Placebo + kjemoterapi med eller uten bevacizumab	Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT03635567 Fase III	Estimert avsluttet november 2022
Kvinner over 18 år med lokalavansert livmorhalskreft Estimert n=980	Pembrolizumab + kjemoradioterapi	Placebo + kjemoradioterapi	Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT04221945 Fase III	Estimert avsluttet desember 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- En annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2015_019, ID2018_107) - Virkestoffet er foreslått til nasjonal metodevurdering for flere andre indikasjoner (for status se Nye Metoder; pembrolizumab)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (8) - Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (9)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

1. Pembrolizumab: Keytruda Recurrent or metastatic, PD-L1 positive cervical cancer [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021; lest 23. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. CHMP agenda of the 8-11 November 2021 meeting, EMA, EMEA/H/C/003820/II/0117. [publisert 08.11.2021; lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights#agendas-section>
3. FDA approves pembrolizumab combination for the first-line treatment of cervical cancer [nettdokument]. FDA. [publisert 13.10.2021; lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-first-line-treatment-cervical-cancer>
4. [Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway](#), Rapport Cancer in Norway 2019, Kreftregisteret, ISSN: 0806-3621.
5. Livmorhalskreft, Norsk Elektronisk Legehåndbok. [sist revidert 15.09.2021; lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/livmorhalskreft>
6. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-3005.
7. Preparatomtale: Keytruda, Statens Legemiddelverk [lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: [Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#)
8. De Felice F, Giudice E, Bolomini G, Distefano MG, Scambia G, Fagotti A, Marchetti C. Pembrolizumab for advanced cervical cancer: safety and efficacy. Expert Rev Anticancer Ther. 2021;21(2):221-228.
9. Pembrolizumab with chemotherapy for treating recurrent, persistent or metastatic cervical cancer (ID3798) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10669). [oppdatert 05. oktober 2020; lest 23. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10669/documents>
10. Pembrolizumab in addition to chemotherapy for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26907.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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	Kristina Lindemann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonal kompetansetjeneste Gynekologisk kreft/Avd for gynekologisk kreft; Kreftklinikken, Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	klinde@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	03. January 2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Pembrolizumab hos pasienter med metastatisk, tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Pembrolizumab 200mg iv hver 3. uke i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi med eller uten bevacizumab

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

Keynote 826 er en dobbelblindet fase III studien hvor 617 pasienter med metastaserende, tilbakevendende eller persisterende cervix cancer ble randomisert til pembrolizumab (200 mg) eller placebo hver 3. uke i opptil 35 sykler pluss platinumbasert kjemoterapi +/-bevacizumab. I hele gruppen gav tillegg av pembrolizumab en lengre progresjonsfri overlevelse (10.4 mndr vs 8.2 mndr, HR (hazard ratio) 0.65, 95% CI, 0.53 to 0.79; P<0.001). Total overlevelse på 24 mndr var også signifikant høyere i gruppen som fikk pembrolizumab (50.4% [95% CI, 43.8 to 56.6] vs. 40.4% [95% CI, 34.0 to 46.6]; HR, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.84; P<0.001). Median overlevelse var 24.4 mndr i pembrolizumab armen og ca. 16 mndr i kontrollarmen. Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser i PD-L1 positive pasienter (PD-L1 kombinert positiv score ≥ 1) viste følgende estimer: PFS 10.4 mndr, 24 mndr OS 53.0% [95% CI, 46.0 to 59.4], median total overlevelse ikke nådd. Pasienter i pembrolizumab gruppen hadde lengre tid til forverring (deterioration) (12-måneder estimat av pasienter uten signifikant forverring, 58.2% vs. 44.8%; HR, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.97) samt forbedret eller stabile verdier på EQ-5D-5L etter 30 uker oppfølging. Halen på overlevelseskurven kan gi holdepunkt på varige remisjoner i pembrolizumab armen.

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.*

Patient: Pasienter med metastaserende eller tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft.
 Intervention: Pembrolizumab + platinum basert kjemoterapi +/-bevacizumab
 Comparator: Platinumbasert kjemoterapi +/-bevacizumab
 Outcome: Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse, livskvalitet

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

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

Pasienter behandles per i dag med platinumbasert kjemoterapi som i kontrollgruppen i Keynote 826 studien. Siden 01. Oktober 2020 behandles pasienter også med bevacizumab dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. I studien som lå til grunn for godkjenningen av bevacizumab viste tillegg av bevacizumab en total overlevelse på 16.8 mndr sammenliknet med 13.3 mndr ved kjemoterapi alene. Progresjonsfri overlevelse ble rapportert til å være 8.2 med bevacizumab vs. 5.9 uten bevacizumab. Disse dataene er i tråd med det som rapporteres fra kontrollgruppen i Keynote 826 studien. Behandlingen med kjemoterapi og bevacizumab gis med ikke-kurativ siktemål.
 Metoden som foreslås vil føre til at pembrolizumab legges til dagens standardbehandling. Halen på overlevelseskurven i Keynote 826 studien kan indikere en gruppe med langvarig remisjon av sykdommen.

- | 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:

Norge har deltatt i en utprøvende studie på platinumbasert kombinasjonsbehandling med bevacizumab +/- atezolizumab (NCT03556839). Atezolizumab er en annen sjekkpunkthemmer enn pembrolizumab. Studien er nå stengt for inklusjon.

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:

Lovende responsrater på immunterapi alene (15-26.3%) er anført i handlingsprogrammet. Programmet vil oppdateres for resultater fra den aktuelle studien.

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?))

Gyn-onkologi, gynekologi. Pasienten med metastaserende, tilbakevendende eller persisterende cervix cancer vil berøres. Bedre livskvalitet og lengre progresjonsfri- samt total overlevelse vil minimere belastning (mindre sykdomsbyrde, mindre bivirkninger fordi oppstart av ny linje kjemoterapi kan utsettes) hos pasientene men vil også ha positive effekter hos pårørende/barna til pasientene siden pasientene vil leve lengre og bedre. Median alder for pasienter med livmorhalskreft er 45 år, dvs noen kvinner vil også kunne delta i arbeidslivet igjen. En forlenget overlevelse i denne fasen av livet er en svært viktig gevinst for pasientene.

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

5 år relativ overlevelse for pasienter med metastaserende sykdom (stadium IV) er 19% (Cancer in Norway 2020). Pasienter med tilbakefall eller metastaser har progresjonsfri overlevelse mellom 6 og 8 mndr og en totaloverlevelse mellom 13 og 16 mndr på standardbehandlingen. Median alder ved diagnose er 45 år.

Forventet effekt

Forlenget tid til progresjon, lengre tid uten sykdom og plager. Lengre total overlevelse med antydning til en andel av pasienter med langtidsremisjon under behandlingen.

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkningsprofilen er i tråd med hva som er kjent fra pembrolizumab. Ingen holdepunkt for økt toksisitet i kombinasjonsbehandling.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 20 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pembrolizumab vil gis konkomitant med kjemoterapi men også som vedlikeholdsbehandling i inntil 35 sykler eller sykdomsprogresjon. Pasientene som mottar bevacizumab vil mottar denne infusjonen samtidig. Forbedret livskvalitet og en lengre stabilisering av sykdommen vil minske ressursbruken i helsetjenesten (både i spesialisthelsetjenesten og den kommunale helsetjenesten).

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

Colombo et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867

DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017;390:1654-1663

Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. J Clin Oncol 2017;35:4035-4041

Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1196-1202.

Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019;37:1470-1478.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

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.)

Metodevarsler har blitt utarbeidet og godkjent i samarbeid med referansegruppen for Nasjonal Kompetansetjenesten for gynekologisk onkologi og fagforeningen Norsk forum for gyn onkologi (v/Kathrine Woie).

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.)

Interessekonflikter forslagsstiller: Advisory board: MSD, Astra Zeneca, GSK, Eisai
Research support: GSK

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_022

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 for gynekologisk kreft, sist utgitt 28.06.2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 030-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet med betingelser ([ID2018_099](#): Metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom). Virkestoffet er også under metodevurdering.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Cemiplimab er et fullstendig humanisert immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- Hvert år får omtrent 350 norske kvinner kreft i livmorhalsen, og rundt 90 kvinner dør av sykdommen. Omkring halvparten av tilfellene rammer kvinner yngre enn 45 år.
- Det er identifisert en åpen, randomisert, kontrollert klinisk fase III-studie, estimert avsluttet i juli 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, sist utgave 28.06.2021. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2018. Ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC33

Virkestoffnavn: cemiplimab

Handelsnavn: Libtayo

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Regeneron Ireland
Designated Activity
Company (DAC) (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:
- #### 1.4 Tag (merkna)
- ☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☒ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Gynekologisk kreft

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
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Den eneste kjente årsaken til livmorhalskreft er infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Dette er en gruppe av over 200 virus og rundt 40 av disse smitter genitalt, som regel ved seksuell omgang. Infeksjonen er som regel selvhelbredende, men langvarig infeksjon med kreftfremkallende typer av HPV kan resultere i celleforandringer på livmorhalsen. Uoppdaget eller ubehandlet kan disse utvikle seg til kreft. Livmorhalskreft er på verdensbasis den fjerde mest vanlige kreftformen hos kvinner. Hvert år får omtrent 350 norske kvinner kreft i livmorhalsen, og rundt 90 kvinner dør av sykdommen. Flere tusen kvinner i Norge får konstatert forstadier til sykdommen hvert år, og får behandlet forstadier til sykdommen. Omkring halvparten av tilfellene rammer kvinner yngre enn 45 år. (3)

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist utgitt i juni 2021, gir retningslinjer for behandling av livmorhalskreft. I tidlige stadier er det aktuelt med kirurgi med fjerning av livmorhalstapp eller livmor. Stråling kombinert med kjemoterapi er aktuelt ved spredning. Ved metastatisk eller tilbakevendende livmorhalskreft som ikke egner seg for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling er legemiddelbehandling aktuelt. Målet er å lindre symptomer og øke livskvalitet. Kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi og bevacizumab er anbefalt. (3, 4)

Virkningsmekanisme

Cemiplimab er et fullstendig humanisert immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, resulterer i hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoxisk aktivitet. Cemiplimab potenserer T-celleresponser, inkludert anti-tumorresponser, gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2. (5)

Tidligere godkjent indikasjon

Cemiplimab er tidligere godkjent til behandling av kutan plateepitelkarsinom, basalcellekarsinom, og ikke-småcellet lungekreft (5)

Mulig indikasjon

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft n = 608	Cemiplimab hver 3. uke	Pemetreksed/ topotekan/ irinotekan/ gemcitabin/ vinorelbin etter legens valg	Primære: totaloverlevelse (OS) Sekundære: inkluderer progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR)	NCT03257267 Fase III	Estimert avsluttet juli 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2018_099, ID2021_007, ID2021_008) - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2015_019, ID2018_107)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 6).

4. Referanser

- (1) European Medicines Agency. Draft Agenda for CHMP meeting 13 - 16 December 2021. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 13-16 December 2021 For Publication \(europa.eu\)](#)
- (2) Cemiplimab: Libtayo · Cervical cancer, recurrent or metastatic platinum-refractory [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert september 2021; lest 23. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cemiplimab/>
- (3) Livmorhalskreft: Norsk Helseinformatikk (NHI) [oppdatert 15.09.2021; lest 29.11.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorhalskreft/>
- (4) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Juni 2021. Tilgjengelig fra: [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft \(helsedirektoratet.no\)](#)
- (5) Libtayo: EPAR - Product information (Norwegian). European Medicines Agency; [oppdatert 27.10.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf
- (6) [Cemiplimab for recurrent, persistent or metastatic cervical cancer – second line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20479.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_023

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 gynekologisk kreft, sist utgave 28.06.2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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 1.11.2018 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 031-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_024 Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Nytt virkestoff. Metoden har MT i Norge og EU.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjon.
- Regdanvimab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistoff som binder til spikeproteinet i SARS-CoV-2.
- Pasientgrunnlaget for behandling med regdanvimab i Norge er usikkert.
- Det er identifisert fase II- og III-studie som er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår ingen metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø 1: Viktigst for de som står på immundempende medikasjon, har dårlig/ingen vaksinerespons, og nå overfor en potensielt usikker bølge. Metodevurdering ansees som relevant for dette medikamentet. I Spania var risikoen for omikroninnleggelser og intensiv 6-20 doblet hos uvaksinerte (i økende prosent etter fylte 50 år). Mao, for uvaksinerte/de uten vaksinerespons er omikron fortsatt en potensiell trussel, og det er sikkert bra å ha så mange monoklonale As alternativer som mulig.

Innspill fra fagmiljø 2: Regdavimab er sannsynligvis ikke effektiv mot omikronvarianten. Ikke behov for metodevurdering.

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 retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser ikke behov for en metodevurdering. Nasjonale faglige råd er under utarbeiding.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2022. Legemidlet har en virkemåte og administrasjonsform som tilsier finansieringsansvar hos RHF-ene

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Regdanvimab til behandling av COVID-19

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har MT i Norge og EU (1, 6).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: ikke fastsatt Virkestoffnavn: Regdanvimab Handelsnavn: Regkirona (6) Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Celltrion (2, 6)	☒ 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:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☒ Ingen metodevurdering Kommentar:	☐ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsaken til luftveissykdommen covid-19 (coronavirus disease 2019), og ble oppdaget i januar 2020. Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden (tiden fra en er smittet til sykdommen gir symptomer) er vanligvis 4-5 dager. Basert på oppdaterte tall, vil 98-99,9% av smittede utvikle symptomer innen 10 dager, men noen få vil kunne utvikle symptomer senere. Noen personer, særlig barn og yngre voksne, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer får noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del har behov for å bli innlagt på sykehus. Hos noen blir symptomer så alvorlige at de får behov for intensivbehandling over lengre tid. En kan se forskjellige komplikasjoner ved alvorlig covid-19, blant annet lungeskade, hjerte-karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser. Dødsfall forekommer blant noen av de som blir alvorlig syke. Risikofaktorer for å få alvorlig sykdom er fremdeles noe man forsker på, men innleggelse på sykehus, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (3).

Pasientgrunnlaget for behandling med regdanvimab i Norge er usikkert. Så langt i pandemien har 6 264 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 1 197 av disse på intensivavdeling (4). Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for regdanvimab-behandling vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemiddelet.

Dagens behandling

Det er foreløpig ingen etablert behandling som virker på selve koronaviruset, men vaksine gir god beskyttelse mot sykdom dersom du er fullvaksinert. Hensikten med vaksinasjon mot koronavirus er å forebygge sykdom eller å gjøre sykdomsforløpet mildere. Vaksinasjon gir vanligvis ingen eller milde bivirkninger. Den generelle behandlingen består av febernedssettende, oksygentilførsel, og intravenøs væskebehandling etter behov. Pasienter med lavt surstoffnivå i blodet kan ha nytte av immundempende behandling med et kortison-preparat. De fleste pasienter vil også få behandling som skal redusere risikoen for blodpropp. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen (5).

Virkningsmekanisme

Regdanvimab (CT-P59) er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistoff som binder til spike proteinet i SARS-CoV-2, og på denne måten hindrer viruset i å entre cellene i kroppen og forårsake infeksjon (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med coronavirus sykdom 2019 (COVID-19) som ikke har behov for oksygentilførsel og som har økt risiko for å utvikle alvorlig COVID-19.

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 klinisk studie randomisert, trippelblindet og placebo kontrollert studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (18 år og oppover) med mild SARS-CoV-2 infeksjon (n=1642)	CT-P59 (intravenøs injeksjon)	Placebo (intravenøs injeksjon)	Antall negative test resultater, tid til negativt testresultat, tid til klinisk bedring, andel pasienter med symptomer som hospitaliseres, trenger oksygenbehandling eller dør.	NCT04602000 , Fase 2 og Fase 3	Avsluttet. Resultater er presentert i Kreuzberger et al 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (CochraneLibrary1 , CochraneLibrary2 , PAHO).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (SPS , ID2021_064).

4. Referanser

1. Committee for medical products for human use (CHMP), EMA [Publisert 8.11.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-8-11-november-2021-meeting_en.pdf
2. Regdanvimab, Specialist Pharmacy Service (SPS) [Publisert 16.02.2021]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/regdanvimab/>
3. Fakta om koronaviruset SARS-CoV2 og sykdommen covid 19, Folkehelseinstituttet (FHI) [Oppdatert 22.06.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>
4. Statistikk om koronavirus og covid 19, FHI [Oppdatert 02.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
5. Covid-19-behandling, Oslo universitetssykehus. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>
6. Regkirona, EMA. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona>
7. Regkirona, preparatomtale. Tilgjengelig fra: [Regkirona, regdanvimab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona/regkironaepar.pdf)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
DD.MM.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_024 Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Anekdotisk frapperende effekt, aller viktigst for alle som står på immundempende medikasjon, har dårlig/ingen vaksinerespons, og nå står overfor en potensielt usikker bølge.
Er det klinisk behov for metoden?	Metodevurdering ansees som relevant for dette medikamentet.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenheng?	I Spania der de har gode tall (og omikron har «peaket» som i UK), så var risikoen for omikron innleggelser og intensiv 6-20 doblet hos uvaksinerte (i økende prosent etter fylte 50 år) selv om vaksinen beskytter lite mot smitte. Mao, for de uvaksinerte/de uten vaksinerespons er omikron fortsatt en potensiell trussel, og det er sikkert bra å ha så mange monoklonale As alternativer som mulig, per i går hadde sykehuset 2 doser igjen totalt (Sotrovimab).

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sverre Lehmann	Avdelingsdirektør	Lungeavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_024 Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19	
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?	Regdavimab er sannsynligvis ikke effektiv mot omikronvarianten.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ser ikke det store behovet for en metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Børge Førland Gjøse	Seksjonsoverlege	Avd. for pandemi Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

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

Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_024

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:

Nasjonale faglige råd er under utarbeiding

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

Navn: Magne Jebe Rekvig

E-post: Magne.Jebe.Rekvig@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 1.1.2022 NEI ☐

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

Legemidlet har en virkemåte og administrasjonsform som tilsier finansieringsansvar hos RHF-ene

Saksnummer 032-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsløst:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. MT i USA.
- Legemiddelform: Tablett.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Cytomegalovirus (CMV) er et DNA-virus og tilhører familien herpesviridae. En primærinfeksjon med et herpesvirus følges av livslang latent infeksjon som kan reaktivere. Dette skjer særlig hos immunsvekkede, men også hos gravide og ellers friske. I tillegg vil man kunne få en reinfeksjon hvis man blir smittet med en annen stamme som er tilstrekkelig ulik den virusstammen man tidligere er infisert med.
- Den antatte virkningsmekanismen til maribavir er å blokkere et enzym, UL97-kinase, som deltar i replikeringsprosessen til viruset. Enzymet er involvert i pakkingen av replikert genetisk materiale og frigjøring av nye virus. Ved å blokkere dette enzymet forventes det at nye virus ikke modnes slik at nye infiserende virus ikke blir produsert.
- Identifisert to fase III-studier, en som det foreligger resultater fra og en som det ventes resultater fra i mai 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma: Takeda

- Det forventes at maribavir vil være indisert for behandling av voksne med refraktær og/eller resistent cytomegalovirus (CMV) infeksjon eller sykdom etter transplantasjon.
- Maribavir er lett å administrere og har god effekt og få bivirkninger.
- Ifølge norske eksperter Takeda var i kontakt med, brukes foscarnet i stor grad for behandling av resistent og/eller refraktær CMV hos pasienter etter transplantasjon. Cidofovir kan også brukes, men brukes i mye mindre grad. Begge behandlingene er assosiert med alvorlige bivirkninger. Selv om foscavir og cidofovir ikke er markedsført i Norge, kjøpes det inn på registreringsfritak i sykehus. Dette bekreftes av både spesialister og data fra Farmalogg. Ganciclovir/valganciclovir brukes også for behandling av resistent/refraktær CMV, men da i mindre omfang.

Innspill fra fagmiljø: OUS

- CMV-reakivering etter allogen stamcelletransplantasjon må behandles for å ikke føre til sykdom, som er assosiert med høy mortalitet.
- Sykdom er ikke et betydelig problem i dag, siden det drives aktiv preemtiv behandling. Den tilgjengelige preemtive behandling er forbundet med betydelig toksisitet og morbiditet, først og fremst benmargssvikt og nyresvikt, spesielt ved refraktær CMV-infeksjon, som krever langvarig behandling. Kostnadene for pasientene og sykehusavdelingene (liggedøgn, medikamenter mm) er betydelig i disse tilfellene, og vi har per i dag ikke effektive og trygge legemidler for refraktær sykdom.
- Dokumentasjonen som foreligger for maribavir tyder derfor på at det vil fylle et behov.
- Behandlingsalternativer:
 - Ganciclovir/valganciclovir: Relativt effektivt – behandlingsbegrensende benmargstoksitet, ofte behov for behandling i sykehusavdeling.

NYE METODER

- Foscarnet: Relativt effektivt - behandlingsbegrensende nefrotoksisitet, alltid behov for behandling i sykehusavdeling
- Cidofovir: Mindre effektivt - nefrotoksisk
- CMV-spesifikke T-celler: Lite tilgjengelig, svært kostbart

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill 1 fra fagmiljø:

- Mener at det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å gjennomføre en metodevurdering.
- Etablerte alternativer/andre metoder: Ganciklovir/valganciklovir benyttes som førstelinjebehandling av CMV infeksjon hos organtransplanterte. Vi benytter po valgaciklovir som førstelinjebehandling i de aller fleste tilfeller. Ved behandlingssvikt eller resistensutvikling har alternativene vært foscarnet og cidofovir som begge er nefrotoksiske og således lite ønskelig å benytte etter nyretransplantasjon. Maribavir kan derfor være et godt alternativ.

Innspill 2 fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden. Ganciclovirresistent CMV er en dødelig tilstand om ikke den underliggende immunsvikten kan korrigeres. Vi trenger da god alternativ behandling. De midlene vi har i dag er nyretoksiske (foscarnet og cidofovir) og mindre potente midler.
- Bør prioriteres for metodevurdering: Vi opplever jevnlig – dog sjeldent (< 1 x/ år) å stå med ryggen mot veggen ved ganciclovir resistent CMV. Disse pasientene dør pga. mangel på medikamentell behandling som gir pasienten tid til bedre immunrekonstitusjon etter tx. Alternativt gir de pasienten tid til å få gjennomført benmargstransplantasjon.
- Mener det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å gjennomføre en metodevurdering: Man kan alltså ønske seg flere studier, men de vi har så langt gir et klart inntrykk av effekt.
- Etablerte alternativer/andre metoder: Kjenner ikke til andre medikamenter mot CMV som er under utvikling nå. Vi har allerede registrert midler som foscarnet og cidofovir. Ganciclovir er per i dag det mest potente og best tolererte middelet.
- Andre forhold: Denne pasientgruppen er liten og vil derfor aldri bli gjenstand for de store studier. Det satses imidlertid mye på de, de fleste er unge og leveårsgvinst er stor. Nye midler for å behandle komplikasjoner som CMV og andre opportunist infeksjoner er, er sterkt ønskelig da vi har lite å spille på.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus (CMV) etter transplantasjon

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 fått MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom). (1)

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: J05AX10 Virkestoffnavn: maribavir Handelsnavn: N/A Legemiddelform: tablett MT-søker/innehaver: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cytomegalovirus (CMV) er et DNA-virus og tilhører familien herpesviridae. En primærinfeksjon med et herpesvirus følges av livslang latent infeksjon som kan reaktivere. Dette skjer særlig hos immunsvekkede, men også hos gravide og ellers friske. I tillegg vil man kunne få en reinfeksjon hvis man blir smittet med en annen stamme som er tilstrekkelig ulik den virusstammen man tidligere er infisert med.

Hos barn og voksne med normalt immunforsvar er CMV-infeksjon som regel asymptomatisk. Hvis man får symptomer er disse som oftest i form av influensalignende symptomer, eller langvarig feber, halsplager og generell glandelsvulst. Ved smitte i forbindelse med fødsel, transplantasjoner og ved reaktivering hos immunsvekkede (f.eks. aidspasienter) kan man se kraftigere infeksjoner med pneumoni, encefalitt, kolitt, leverskader eller infeksjon i netthinnen som kan føre til blindhet. (3)

CMV er hyppig forekommende og den globale prevalens varierer. Europa og Nord-Amerika ligger på mellom 40-70%. Det anslås at mellom 30-40% av befolkningen i Norge blir smittet i løpet av sitt første leveår. I den vestlige verden vil 70-90% ha gjennomgått en primær CMV-infeksjon i løpet av livet. Sykdom som følge av CMV-infeksjon er vanlig hos transplanterte pasienter, og da særlig de første månedene etter transplantasjon. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som rammes av refraktær CMV-infeksjon etter transplantasjon, og som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Behandling med antivirale midler er aktuelt ved sykdom som følge av CMV-infeksjon hos immunsvekkede eller immunsupprimerte pasienter.

Ved indikasjon for virustatisk behandling brukes primært ganciklovir (i.v.). Ved resistens mot ganciklovir kan det anvendes foscavir eller cidofovir, men preparatene markedsføres per i dag ikke i Norge. Vedlikeholdsbehandling med valganciklovir (p.o.) kan være aktuelt. Medikamentene har et betydelig bivirkningspotensial (bl.a. benmarg, lever, nyrer). (4)

Virkningsmekanisme

Når CMV multipliserer seg under en infeksjon blir dets genetiske materiale (DNA) replikert og pakket inn i små proteinskall som blir til nye CMV. Den antatte virkningsmekanismen til maribavir er å blokkere et enzym i denne prosessen, UL97-kinase, som er involvert i pakkingen av replikert genetisk materiale og frigjøring av nye virus. Ved å blokkere dette enzymet forventes det at nye virus ikke modnes slik at nye infiserende virus ikke blir produsert. (5)

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Maribavir til behandling av refraktær CMV-infeksjon etter transplantasjon (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 som er 12 år og eldre som har fått hematopoetisk stamcelle- eller organtransplantasjon, og har dokumentert CMV-infeksjon i blod/plasma som er refraktær mot tidligere anti-CMV-behandling (n=352)	400 mg maribavir 2 ganger daglig i 8 uker	Anti-CMV legemiddel (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet eller cidofovir) i 8 uker.	Prosentandel av pasienter som er bekreftet klarert for CMV-DNA i plasma etter 8 uker	NCT02931539 Fase III	August 2020
Pasienter som er 16 år eller eldre som har fått hematopoetisk stamcelletransplantasjon og har dokumentert asymptomatisk CMV-infeksjon (n=550)	400 mg maribavir 2 ganger daglig i 8 uker med matchende placeboarm	900 mg valganciclovir 2 ganger daglig i 8 uker med matchende placebo	Andel pasienter som er bekreftet klarert for CMV-DNA i plasma etter 8 uker	NCT02927067 Fase III	Mai 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter lignende indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_013)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6-8)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

1. Maribavir – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/>].
2. EMEA-000353-PIP02-16-M01 | European Medicines Agency [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000353-pip02-16-m01>].
3. Cytomegalovirusinfeksjon - FHI [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/cytomegalovirusinfeksjon---veileder/>].
4. Cytomegalovirusinfeksjon - NEL – Norsk Elektronisk Legehåndbok [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/virusinfeksjoner/cytomegalovirusinfeksjon#terapi>].
5. EU/3/13/1133 | European Medicines Agency [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131133>].
6. In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review [Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/0ef9940545ddaa77149fa688b7fa0b08740ea9b3>].
7. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation [Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/1cbdd159556097a015f86dcd4cf81609b56f23a6>].
8. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation: a Systematic Review and Meta-Analysis [Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/b4de1024ca8080e2a8c1603d85d2aadd993023d2>].
9. Maribavir for cytomegalovirus infections after transplant | Innovation Observatory [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/maribavir-for-cytomegalovirus-infections-after-transplant/>].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_025
Metodens tittel:	Behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lidziya Vanahel Ulvenes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	48042399/lidziya.ulvenes@takeda.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det forventes at maribavir vil være indisert for <i>behandling av voksne med refraktær og/eller resistent cytomegalovirus (CMV) infeksjon eller sykdom etter transplantasjon.</i> Det er Takeda som er markedsføringsinnehaver for produktet. Resistent og/eller refraktær CMV infeksjon/sykdom hos transplanterte pasienter kan være livstruende. Det er begrensede behandlingsmuligheter for disse pasienter i dag, og tilgjengelig behandling har betydelige bivirkninger. Ifølge norske eksperter Takeda var i kontakt med, brukes foscarnet i stor grad for behandling av resistent og/eller refraktær CMV hos pasienter etter transplantasjon. Cidofovir kan også brukes, men brukes i mye mindre grad. Begge behandlingene er

assosiert med alvorlige bivirkninger. Selv om foscavir og cidofovir ikke er markedsført i Norge, kjøpes det inn på registreringsfritak i sykehus. Dette bekreftes av både spesialister og data fra Farmalogg. Ganciclovir/valganciclovir brukes også for behandling av resistent/refraktær CMV, men da i mindre omfang.

Grunnet sykdomsalvorlighet og alvorlig bivirkningsprofil av eksisterende behandlingsalternativer, er det et stort udekket behov for en effektiv behandling med få bivirkninger for pasienter med refraktær og/eller resistent CMV etter transplantasjon.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Voksne med refraktær og/eller resistent cytomegalovirus (CMV) infeksjon eller sykdom etter transplantasjon.

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

Foscarnet brukes i stor grad for behandling av resistent og/eller refraktær CMV hos pasienter etter transplantasjon. Cidofovir kan også brukes, men brukes i mye mindre grad. Begge behandlingene er assosiert med alvorlige bivirkninger. Selv om foscavir og cidofovir ikke er markedsført i Norge, kjøpes det inn på registreringsfritak i sykehus. Dette bekreftes av både spesialister og data fra Farmalogg. Ganciclovir/valganciclovir brukes også for behandling av resistent/refraktær CMV, men da i mindre omfang, og stort sett for refraktære pasienter, siden nytten av behandling med samme legemiddel hos resistente pasienter er svært liten.

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

Maribavir er lett å administrere (oral behandling) og har god effekt og få bivirkninger hos pasienter med refraktær og/eller resistent CMV infeksjon/sykdom etter transplantasjon, som er en alvorlig tilstand med begrensede behandlingsalternativer.

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

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

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

MT forventes Q4 2022.

10. Andre kommentarer

Takeda mener at maribavir vil dekke et stort udekket behov for behandling av en alvorlig tilstand med refraktær/resistent CMV etter transplantasjon, og vil bli introdusert i norsk klinisk praksis.

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).

Takeda er MT innehaver for maribavir.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131133>

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_25
Metodens tittel:	Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Anders Myhre
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	OUS, blodsykdommer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	andmyhr@ous-hf.no , 23070460

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
CMV-reaktivering etter allogen stamcelletransplantasjon må behandles for å ikke føre til sykdom, som er assosiert med høy mortalitet. Sykdom er ikke et betydelig problem i dag, siden det drives aktiv preemtiv behandling. Den tilgjengelige preemptive behandling er forbundet med betydelig toksisitet og morbiditet, først og fremst benmargssvikt og nyresvikt, spesielt ved refraktær CMV-infeksjon, som krever langvarig behandling. Kostnadene for pasientene og sykehusavdelingene (liggedøgn, medikamenter mm) er betydelig i disse tilfellene, og vi har per i dag ikke effektive og trygge legemidler for refraktær sykdom. Dokumentasjonen som foreligger for maribavir tyder derfor på at det vil fylle et behov.

--

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

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

Beskriv kortfattet: Pasienter som har gjennomgått allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon og har refraktær CMV-reaktivering eller – infeksjon.

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

Beskriv kortfattet:

- Ganciklovir/valganciklovir: Relativt effektivt – behandlingsbegrensende benmargstoksisitet, ofte behov for behandling i sykehusavdeling
- Foscarnet: Relativt effektivt - behandlingsbegrensende nefrotoksisitet, alltid behov for behandling i sykehusavdeling
- Cidofovir: Mindre effektivt - nefrotoksisk
- CMV-spesifikke T-celler: Lite tilgjengelig, svært kostbart

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

- Mindre behov for støttebehandling (transfusjoner, intravenøs væske)
- Mindre organstoksisitet
- Færre liggedøgn på sykehus

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:

- Har deltatt i advisory board for Takeda

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 ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Har benyttet maribavir til enkeltpasienter
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.	
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)	Ganciklovir/valganciklovir benyttes som førstelinjebehandling av CMV infeksjon hos organtransplanterte. Vi benytter po valgaciklovir som førstelinjebehandling i de aller fleste tilfeller. Ved behandlingssvikt eller resistensutvikling har alternativene vært foscavir og cidofovir som begge er nefrotoksiske og således lite ønskelig å benytte etter nyretransplantasjon. Maribavir kan derfor være et godt alternativ.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kristian Heldal	Seksjonsoverlege,	Avdeling for transplantasjonsmedisin, seksjon for nyremedisin. Oslo 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:

Metode ID2022_025: Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har benyttet midlet som «passionat use» hos en lungetransplantert pasient med ganciclovir resistent CMV og er velkjent med litteraturen om dette medikamentet.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Ganciclovirresistent CMV er en dødelig tilstand om ikke den underliggende immunsvikten kan korrigeres. Vi trenger da god alternativ behandling. De midlene vi har i dag er nyretoksiske (foscarnet og cidofovir) og mindre potente midler.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har benyttet midlet som «passionat use» hos en lungetransplantert pasient med ganciclovir resistent CMV.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Vi opplever jevnlig – dog sjeldent (< 1 x/ år) å stå med ryggen mot veggen ved ganciclovir resistent CMV. Disse pasientene dør pga. mangel på medikamentell behandling som gir pasienten tid til bedre immunrekonstitusjon etter tx. Alternativt gir de pasienten tid til å få gjennomført benmargstransplantasjon.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Man kan alltid ønske seg flere studier, men de vi har så langt gir et klart inntrykk av effekt.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Jeg kjenner ikke til andre medikamenter mot CMV som er under utvikling nå. Vi har allerede registrert midler som foscarnet og cidofovir. Ganciclovir er per i dag det mest potente og best tolererte middelet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Denne pasientgruppen er liten og vil derfor aldri bli gjenstand for de store studier med tusenvis av pasienter i hver arm. Det satses imidlertid mye på de, de fleste er unge og leveårsgevinst er stor. Nye midler for å behandle komplikasjoner som CMV og andre opportunist infeksjoner er, er sterkt ønskelig da vi har lite å spille på.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingvild Nordøy	Seksjonsoverlege, dr. med.	Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer Avd. for revmatologi, hudsykdommer og infeksjonsmedisin OUS, Rikshospitalet

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_025

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:

Nytt orphan drug, plasseres hos RHF-ene. svært begrenset indikasjon, alternativ er sykehusbehandling (intravenøs).

Saksnummer 033-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).
- Beslutningsforum har tidligere besluttet å innføre virkestoffet i samme formulering og samme handelsnavn til en annen indikasjon ([ID2018_108](#): Behandling av opioidavhengighet).
- Legemiddelform: depotinjeksjonsvæske. Til subkutan injeksjon en gang per uke eller måned.
- Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ -reseptorer og κ -reseptorer i hjernen. Ved opioidvedlikeholdsbehandling vil den sakte og reversible bindingen til μ -reseptorene over lengre periode redusere behov for andre opioider.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuell for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø 1: Det er klinisk behov for metoden. Buvidal brukes i dag systematisk i LAR-behandling. Vår organisasjon er positiv til at Buvidal kan tas i bruk til behandling av kroniske smerter (av moderat eller høy grad) hos personer som har utviklet toleranse eller avhengighet til opioider. Etablerte alternativer: Pasientgruppe: Pasienter som har kroniske smertetilstander og som har utviklet toleranse eller avhengighet til opioider – som ikke kan behandles med andre konservative metoder. Alternativ: Ikke-konservative behandlingsalternativer, eller bruk av ikke-opioide legemidler. Andre forhold: Viktig for pasientene: Redusere smerter, øke livskvalitet, redusere risiko for feilbruk av opioider, redusere fare for opioidoverdoser.

Innspill fra fagmiljø 2: Kjent med klinisk bruk av buprenorfin depotplaster hos pasienter med langvarige smerter. Klinisk behov: Som en hovedregel er det ikke indikasjon for å bruke opioider ved langvarige ikke-maligne smerter. Metoden kan være interessant hos pasienter som har utviklet et uheldig bruk av opioid (ikke rusrelatert), og der nedtrapping er vanskelig. Kan også være interessant hos noen utvalgte pasientgrupper med langvarige smerter som kan trenge opioider over tid.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Klinisk behov: Metoden er nyttig å ha for de som det er åpnet for allerede (Opioidavhengighet). Mht utvidelsen av indikasjon: Fint å ha flere muligheter når det skal lages et individuelt tilpasset opplegg. Smertepasienter med opioidavhengighet (iatrogen opioidavhengighet) er det nå mer fokus på, og man identifiserer flere. En del av disse kan konverteres til buprenorfin, Buvidal kan være et alternativ for noen. Alternativer: Metadon, Subutex, Suboxone. Nedtrapping og stabilisering på dose innenfor blåresept-ordningen.

NYE METODER

Andre forhold: Ny nasjonal retningslinje for «Vanedannende medikamenter» gir ansvar til smerteklinikker i samarbeid med rus/TSB å etablere et tilbud til pasientgruppen «behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet». Forventer øket antall pasienter henvist fordi det er vanskelig å behandle det i primærhelsetjenesten alene. Ukentlig eller månedlig administrasjon være et godt alternativ for noen. Det er imidlertid noen forhold som skiller seg fra behandling av opioidavhengighet (LAR-pasienter):

1. Buprenorfindosen (subutex/suboxone) etter omlegging i samarbeid med Rus/TSB kan ligge under eller i nedre del av doseområdet for BUVIDAL (ref Peter Krajci TSB).
2. I kostnadsberegningen kan det ikke legges store kostnader på utlevering slik det er gjort ved behandling av opioidavhengighet i LAR. Smertepasientene vil stort sett ordne administrasjon selv med apotekutlevering. Unntaket vil være pasienter som i utgangspunktet er opioidavhengige og som får smertetilstander gjennom et langt misbruketliv.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan muligens påvirke Nasjonal veileder – vanedannende legemidler.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering. Viktig med involvering av klinikere.

Finansieringsdivisjonen: Helsedirektoratets vurdering er at denne metoden skal plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av at indikasjonen er begrenset til opioidavhengighet. Helsedirektoratet jobber nå med å oppdatere nasjonal retningslinje for Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet. Her omtales nedtrapping av pasienter med opioidavhengighet utenfor LAR, som også kan inkludere pasienter med smerteproblematikk. Her er det presisert at dette er behandling som spesialisthelsetjenesten er ansvarlig for.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: N07BC01 Virkestoffnavn: buprenorfin Handelsnavn: Buvidal (1) Legemiddelform: depotinjeksjonsvæske MT-søker/innehaver: Camurus AB (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:	Psykiske lidelser og ruslidelser
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Smerte kan defineres som «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette». Smerter kan ikke måles direkte fordi opplevelsen er personlig. Smerter kan klassifiseres basert på varighet, dvs. akutte og kroniske der kreftrelaterte smerter kommer i en egen kategori, eller basert på mekanisme. Kroniske smerter defineres som vedvarende eller stadig tilbakevendende smerter med varighet på tre måneder eller mer. Mekanisembasert klassifisering skiller mellom nociseptive, nevropatiske og idiopatiske smertetilstander. (2) Nociseptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociseptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Nociseptive smerter kan videre deles i somatiske og viscerale smerter. Somatiske nociseptive smerter kommer raskt og er ofte kraftige og vellokaliserte, mens viscerale nociseptive smerter kommer langsommere fra indre organer. Disse er ofte diffuse og oppleves verkende. (3) Nevropatiske smerter oppstår pga. skade eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet. (4) Idiopatiske smerter er langvarige smerter uten en klar somatisk eller psykologisk forklaring. (5) Smerter kan ofte ha komponenter av flere mekanismer, og den nevnte mekanismen er bare en forenkling.

Opioidavhengighet betegner en rekke langvarige endringer i sentralnervesystemet som skyldes en jevnlig tilførsel av opioider. Endringene ledsages av økt toleranseutvikling for opioider og abstinensreaksjoner ved seponering. Det skjer også en nevrobiologisk forandring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og fungering av hjernens overordnet styring. (6)

Rundt 30% av den norske befolkningen oppgir at de har langvarige smerter. Hvor mange av disse som har alvorlig behandlingstrengende smerter, og hvor mange som får effektiv behandling er usikkert (7).

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

Dagens behandling

Dagens behandling av kroniske smerter avhenger av smerteårsaken og avhengighetsproblematikken. Behandling av pasienter som mottar substitusjonsbehandling for avhengighet skal følge vanlige anbefalinger for smertebehandling, men behandlingen må tilpasses pasientens bruk av substitusjonslegemiddel. Dette gjelder både med tanke på type legemiddel, dosering og lengde på behandlingen. (6)

Ved medikamentell behandling av kroniske ikke-maligne smerter bør kombinasjoner av ikke-opioide analgetika forsøkes først. Om det er behov for sterkere smertestillende med opioide analgetika, må behandlingen foregå med langtidsvirkende legemidler (depottabletter/depotplaster). Korttidsvirkende opioider bør unngås, og brukes ved intermitterende smerter. (8) Smertebehandling av kreftpasienter er oftest basert på langtidsvirkende opioider i kombinasjon med ikke-opioide analgetika. Men ettersom smerteintensiteten fluktuerer, kan hurtigvirkende opioider med kortere virketid brukes for gjennombruddssmerter. (9)

Virkningsmekanisme	Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ -reseptorer og κ -reseptorer i hjernen. Ved opioidvedlikeholdsbehandling vil den sakte og reversible bindingen til μ -reseptorene over lengre periode redusere behov for andre opioider. (10)
Tidligere godkjent indikasjon	Behandling av voksne og ungdom ≥ 16 år mot opioidavhengighet innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling (10).
Mulig indikasjon	Behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Personer fra 18 år med BMI 18-38 kg/m ² som ble behandlet daglig med opioider for moderat til alvorlige kroniske ryggsmarter i minst 3 måneder og brukte stabil dose av peroral morfin eller morfinekvivalenter på minst 40 mg/dag i løpet av de siste 14 dagene. N=468	Buprenorfin 8-32 mg administrert som subkutan injeksjon 1 gang per uke. Buprenorfin 64-128 mg administrert som subkutan injeksjon 1 gang per måned.	Placebo 0,16-0,34 ml administrert som subkutan injeksjon 1 gang per uke eller 1 gang per måned.	Endring fra baseline i WAAP (weekly average of daily average pain intensity) etter uke 12	NCT02946073 , CAM2038 (fase III)	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_108).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (sps.nhs)

4. Referanser

1. Camurus AB. The European Medicines Agency accepts application to extend the Buvidal indication to include treatment of chronic pain [Internett]. Sverige: Camurus; [oppdatert 30. nov 2021; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://news.cision.com/camurus-ab/r/the-european-medicines-agency-accepts-application-to-extend-the-buvidal-indication-to-include-treatm,c3462832>
2. Norsk legemiddelhåndbok. Ulike smertetilstander [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 26. mai 2020; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1/Ulike_smertetilstander
3. Norsk legemiddelhåndbok. Nociseptive smerter [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 26. mai 2020; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.1/Nociseptive_smerter
4. Norsk legemiddelhåndbok. Nevropatiske smerter [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 26. mai 2020; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.2/Nevropatiske_smerter
5. Norsk legemiddelhåndbok. Idopatiske smerter [Internett]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [oppdatert 26. mai 2020; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.3/Idiopatiske_smerter
6. Helsedirektoratet. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert aug 2021; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/legemiddelassistert-rehabilitering-lar-ved-opioidavhengighet>
7. Folkehelseinstituttet. Langvarig smerte [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 16. apr 2018; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/smerter/>
8. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Kronisk ikke-malign smerte [Internett]. Oslo: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 19. okt 2020; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/generelt/symptomer-og-tegn/kronisk-ikke-malign-smerte#behandling-med-opioider>
9. NHI. Smertebehandling ved kreftsykdom [Internett]. Oslo: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 18. aug 2021; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/lindrende-behandling/smertebehandling/?page=4>
10. Felleskatalogen. Preparatomtale- Buvidal [Internett]. Oslo: Legemiddelindustrien [oppdatert 23. sept 2021; hentet 30. nov 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2021	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_026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kunnskap om og klinisk erfaring med Buvidal i LAR-behandling
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Buvidal brukes i dag systematisk i LAR-behandling
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vår organisasjon er positiv til at Buvidal kan tas i bruk til behandling av kroniske smerter (av moderat eller høy grad) hos personer som har utviklet toleranse eller avhengighet til opioider
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vi er ikke kjent til at metoden systematisk (som smertebehandling) er bruk i Norge i dag.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	<u>Pasientgruppe</u> : Pasienter som har kroniske smertetilstander og som har utviklet toleranse eller avhengighet til opioider – som ikke kan behandles med andre konservative metoder. <u>Alternativ</u> : Ikke-konservative behandlingsalternativer, eller bruk av ikke-opioide legemidler
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Viktig for pasientene: Redusere smerter, øke livskvalitet, redusere risiko for feilbruk av opioider, redusere fare for opioidoverdoser

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Fatemeh Chalabianloo	Overlege	Avd. for rusmedisin Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg er ikke kjent med bruk av injeksjon med depotdose buprenorfin hos pasienter med langvarige smerter. Har erfaring med metoden innenfor substitusjonsbehandling av rusavhengighet. Derimot er jeg velkjent med klinisk bruk av buprenorfin <i>depotplaster</i> hos pasienter med langvarige smerter. Indikasjonen for bruk av opioider på ikke-maligne, langvarige smerter er imidlertid begrenset.
Er det klinisk behov for metoden?	Som en hovedregel er det ikke indikasjon for å bruke opioider ved langvarige ikke-maligne smerter. En liten pasientgruppe har utviklet et uheldig bruk av opioid , der kan denne metoden være interessant
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden kan være interessant hos pasienter som har utviklet et uheldig bruk av opioid (ikke rusrelatert), og der nedtrapping er vanskelig. Kan også være interessant hos noen utvalgte pasientgrupper med langvarige smerter som kan trenge opioider over tid
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kan ikke uttale meg
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kan ikke uttale meg
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tone Gulli Høivik	Seksjonsoverlege	Kirurgisk Serviceklinikk, Seksjon smertebehandling og palliasjon Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID 2022 026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Erfaring med bruk av buprenorfin (Temgesic, Subutex, Suboxone) til pasientgruppen i samarbeid med Rus/TSB
Er det klinisk behov for metoden?	Metoden er nyttig å ha for de som det er åpnet for allerede (Opioidavhengighet). Mht utvidelsen av indikasjon: Det kan være fint å ha flere muligheter når det skal lages et individuelt tilpasset opplegg.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring med de øvrige buprenorfinformuleringene
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Smertepasienter med opioidavhengighet (iatrogen opioidavhengighet) er det nå mer fokus på, og man identifiserer flere med iatrogen opioidavhengighet. En del av disse kan konverteres til buprenorfin, og Buvidal kan være et alternativ for noen
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Etter litteratursjekk ser jeg en del artikler om metoden, men mest mot opioidavhengighet. Usikker på om de som representerer utvidelsen av indikasjon er godt studert.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Metadon, Subutex, Suboxone. Nedtrapping og stabilisering på dose innenfor blåresept-ordningen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	NY nasjonal retningslinje for «Vanedannende medikamenter» gir ansvar til smerteklinikker i samarbeid med rus/TSB å etablere et tilbud til pasientgruppen «behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet. Vi forventer øket antall pasienter blir henvist fordi det er vanskelig å behandle det i primærhelsetjenesten alene. Det er ønskelig å kunne individualisere, og da kan ukentlig eller månedlig administrasjon være et godt

	alternativ for noen. Det er imidlertid noen forhold som skiller seg fra behandling av opioidavhengighet (LAR-pasienter). 1. Buprenorfindosen (subutex/suboxone) etter omlegging i samarbeid med Rus/TSB kan ligge under eller i nedre del av doseområdet for BUVIDAL (ref Peter Krajci TSB) 2. I kostnadsberegningen kan det ikke legges store kostnader på utlevering slik det er gjort ved behandling av opioidavhengighet i LAR. Smertepasientene vil stort sett ordne administrasjon selv med apotekutlevering. Unntaket vil være pasienter som i utgangspunktet er opioidavhengige og som får smertetilstander gjennom et langt misbrukerliv
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Audun Stubhaug	Avdelingsleder/professor/lege	Avdeling for smertebehandling, OUS og UiO

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_026

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.).

Muligens: Nasjonal veileder – vanedannende legemidler

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☒
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Viktig med god involvering av klinikere.

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

Navn: Christian Ohldieck
E-post: christian.ohldieck@helsedir.no

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:

Helsedirektoratets vurdering er at denne metoden skal plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av at indikasjonen er begrenset til opioidavhengighet. Helsedirektoratet jobber nå med å oppdatere nasjonal retningslinje for Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet. Her omtales nedtrapping av pasienter med opioidavhengighet utenfor LAR, som også kan inkludere pasienter med smerteproblematikk. Her er det presisert at dette er behandling som spesialisthelsetjenesten er ansvarlig for.

Saksnummer 034-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_027 Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: kapsel.
- Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) er en svært sjelden arvelig bindevevstilstand. Kjennetegnes av medfødte misformede stortær og gradvis økende forbening av bløtvevet i kroppen, såkalt heterotop ossifikasjon (HO).
- Stor variasjon i alvorlighetsgrad og symptomer. Pasienter blir som oftest avhengig av rullestol før de har fylt 30 år og har lavere gjennomsnittlig levetid enn den generelle befolkningen.
- Usikkert hvor mange norske pasienter som har FOP. Antas at mindre enn 1 person per 1 000 000 innbyggere har tilstanden.
- Identifisert to fase III studier hvor den ene er estimert ferdig nov. 2022 og den andre nov. 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden, men bør ikke prioriteres for metodevurdering da resultat fra studiene er forventet nov. 2022 og 2024. Pasientgruppen vil kunne få stor nytte av legemidlet gitt at studiene viser effekt.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering bør avvente resultater fra kliniske studier.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Få pasienter – kanskje 4 til 5 i Norge.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2022.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

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, 2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: M09X

Virkestoffnavn:
Palovarotene

Handelsnavn:

Legemiddelform: Kapsel
hard

MT-søker/innehaver: Ipsen
Pharma (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- og
skjelettsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) er en svært sjelden arvelig bindevevstilstand som er forårsaket av en mutasjon i ACVR1 genet. ACVR1 er et viktig gen for aktivering av proteiner som er med i prosessen for å danne og reparere skjelettet (3). Mutasjon i dette genet er vist å forårsake ukontrollert beinformasjon (4). FOP kjennetegnes av medfødte misformede stortær og gradvis økende forbening av bløtvevet i kroppen, såkalt heterotop ossifikasjon (HO). Barn med FOP får ofte symptomer før 10 års alder i form av episoder med smertefulle og betente, røde hevelser i bløtvev kalt «flare-ups». Noen «flare-ups» går spontant tilbake, men de fleste vil etter dager til uker forvandle bløtvevet (skjelettmuskulatur, sener, leddbånd og bindehinner) til modent HO. «Flare-ups» kan komme spontant eller utløses av traumer/ skader, stikk eller kirurgiske inngrep, som kan akselerere sykdomsutviklingen. Det er stor variasjon i alvorlighetsgrad og symptomer, men pasienter med tilstanden blir som oftest avhengig av rullestol før de har fylt 30 år og har lavere gjennomsnittlig levetid enn den generelle befolkningen (3,6).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som har FOP, men det antas at mindre enn 1 person per 1 000 000 innbyggere har tilstanden (5).

Dagens behandling

Det finnes ikke et nasjonalt handlingsprogram for FOP. En gruppe av ulike spesialister har publisert retningslinjer for behandling og oppfølging av personer med FOP (7). Det finnes ingen kurativ behandling, så behandlingen tar sikte på å dempe symptomer. Mange pasienter har noe effekt av betennelsesdempende medisiner (COX2 hemmere og NSAIDs) eller høy-dose steroider ved «flare-ups». Bruk av bisfosfonater vurderes for å forebygge bentap som er forårsaket av høye doser med steroidbehandlinger (3).

Virkningsmekanisme	Palovarotene er en selektiv retinoinsyrereseptor γ (RAR γ) agonist som virker ved å blokkere kondrogenese, en prosess som fører til bendannelse (HO), som potensielt kan redusere eller forebygge HO (8).
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	Behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (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
Pasienter 4 år eller eldre med FOP som tidligere har deltatt i Clementia studier (n=110)	5 mg palovarotene daglig inntil 24 måneder etterfulgt av 20 mg palovarotene daglig i 28 dager etterfulgt av 10 mg palovarotene i 56 dager ved «flare ups»	Ingen	Forandring av ny heterotopic ossification (HO) volum.	NCT03312634 , MOVE Fase III	Estimert sluttdato: November 2022.
Pasienter 14 år eller eldre med FOP som har deltatt i andre studier av palovarotene (n=61)	Kronisk behandling: 5 mg (eller dosen de fikk under MOVE-studien) palovarotene daglig Behandling ved «flare ups»: 20 mg palovarotene daglig i 28 dager etterfulgt av 10 mg palovarotene i 56 dager	Ingen	Forekomst og beskrivelse av alle alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger som oppstår ved behandling, uansett om de anses å være knyttet til studieintervensjonen eller ikke	NCT05027802 PIVOINE Fase III	Estimert sluttdato: November 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,10,11).

4. Referanser

- (1) Specialist Pharmacy Service NHS. (2019). Palovarotene. [Lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/palovarotene/>
- (2) European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 13-16 September 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-13-16-september-2021-meeting_en.pdf
- (3) Sunnaas sykehus. (2020). Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). [Oppdatert april 2020; lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/fibrodysplasia-ossificans-progressiva-fop#skjelettet>
- (4) Hildebrand, L., Schmidt-von Kegler, M., Walther, M., Seemann, P., & Stange, K. (2019). Limb specific Acvr1-knockout during embryogenesis in mice exhibits great toe malformation as seen in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 248(5), 396–403. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24>
- (5) Frederick K, Pignolo R, Shore E. (2011). Fibrodysplasia ossificans progressive. Orpha.net. [Oppdatert mars 2011; lest 07.10 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Search_diseaseGroup=FOP&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Search_diseaseGroup=FOP&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple)
- (6) Kaplan, F. S., Zasloff, M. A., Kitterman, J. A., Shore, E. M., Hong, C. C., & Rocke, D. M. (2010). Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 92(3), 686–691. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00705>
- (7) Kaplan FS, et al. [The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations](#). Proc Intl Clin Council FOP 2019; 1:1-111
- (8) Chakkalakal, S. A., Uchibe, K., Convente, M. R., Zhang, D., Economides, A. N., Kaplan, F. S., Pacifici, M., Iwamoto, M., & Shore, E. M. (2016). Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 31(9), 1666–1675. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2820>
- (9) Sabir, A. H., & Cole, T. (2019). The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1222-2>
- (10) NIHR Innovation Observatory. (2019). Palovarotene for flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva – first line. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27226. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/palovarotene-for-flare-ups-in-fibrodysplasia-ossificans-progressiva-first-line/>
- (11) NIHR Innovation Observatory. (2019). Palovarotene for episodic and chronic use in fibrodysplasia ossificans progressiva – first line. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10300. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/palovarotene-for-episodic-and-chronic-use-in-fibrodysplasia-ossificans-progressiva-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://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_LM: LM014_2022 Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen utover tilsendt informasjon
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Følger 2 pasienter med tilstanden
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Ut fra studiene er det ikke forventet resultat før nov 2022 og nov 2024
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke pr i dag
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?	Dette er en svært plaget pasientgruppe som vil kunne få stor nytte av legemiddelet, gitt at studiene viser god effekt.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Underthun Irgens	Overlege	Barneklubben Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering bør avvende resultater fra kliniske studier.
--

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 ID2022_027 Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	
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?	JA
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell 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?	
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 få pasienter med FOP i Norge (kanskje 4-5 totalt) Til info: TRS ved Sunnaas sykehus samarbeider med de som er ansvarlige for studien som heter STOPFOP i Amsterdam Home STOPFOP

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lena Lande Wekre	overlege	TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser på Sunnaas sykehus

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

Innspill er utformet ut fra mailkorrespondanse med overlege Lena Lande Wekre ved TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser på Sunnaas sykehus. Mvh Yndis Staalesen Strumse, koordinator ved Regional kompetansetjeneste for metodevurdering i HSØ
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_027

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 1.1.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug

Saksnummer 035-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_028 Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Undervurdering hos EMA. Fått MT i USA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett, filmdrasjert.
- Asciminib er en tyrosinkinasehemmer (TKI).
- Diagnostiseres mellom 45 og 80 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er knapt 1:100 000, og er høyest mellom 60 og 65 års alder.
- Dagens behandling: TKI-ene imatinib, nilotinib og dasatinib er førstevalgsbehandling for pasienter med KML. De aller fleste pasienter behandles med imatinib i førstelinje, og det byttes til 2TKI ved dårlig respons (eks. dasatinib, nilotinib og bosutinib er førstevalg ved imatinib-resistens eller –intoleranse). Beinmargstransplantasjon er aktuelt i noen situasjoner.
- Prognosen er betydelig bedret de senere årene. Gjennomsnittlig overlevelse etter at diagnosen er stilt, er nå mer enn 10 år.
- Identifisert to fase III studier. Den ene er forventet ferdig i 2025 og foreløpige resultater fra primæranalyse er publisert. Den andre er forventet ferdig i 2024 (for primæranalyse).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma - Novartis Norge

- Ber om at bestillingsordlyden endres i tråd med søkt indikasjon som er i tråd med den pivotale fase 3-studien som ligger til grunn for MT-søknaden: *Behandling av pasienter med Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase, tidligere behandlet med to eller flere tyrosin kinasehemmere.*
- Indikasjonen spesifisert til behandling av KML i tredjelinje.
- Denne subpopulasjonen skiller seg fra den generelle KML-populasjonen mhp. bl.a. pasientkarakteristika, prognose, behandlingstilbud, m.m., noe som vil få betydning for metodevurderingen.
- For den omsøkte pasientpopulasjonen som ikke tolererer eller har manglende effekt av dagens behandling med imatinib og eksisterende TKIer (3.linje eller senere), er overlevelse ved 8 år kun 22%.
- Pasientgrunnlaget vil være betraktelig lavere enn pasientgrunnlaget i metodevarslet da det som oppgis i metodevarslet gjelder nydiagnostiserte.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1 (Helse Bergen):

Det er klinisk behov for metoden. Medisinen vil komme i stedet for annen behandling med større bivirkningsrisiko, minske risiko for terapi-indusert kardiovaskulær sykdom og fatigue, og samlet sett bedre livskvaliteten for pasientene. Pasientgrunnlaget er akkumulativt alle KML pasienter som lever

NYE METODER

med KML i Norge, og 20-40% må skifte medikament grunnet bivirkninger. Forventet levetid for en nyoppdaget KML pasient i 2020 er som for normalbefolkningen. Bivirkninger kan melde seg i hele behandlingsforløpet. Asciminib er et viktig verktøy for å lindre bivirkninger i en livslang behandling.

Innspill 2 (SUS):

Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering. Godt alternativ for de som blir intolerante / resistente mot TKI. ASCIMINIB fungerer annerledes enn andre etablerte TKI som er unik og mer potent med mye bedre effekt og bedre bivirkning profil.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Klinisk behov for metoden til de få pasientene med KML i kronisk fase som er intolerante for 1. og 2. generasjons TKI. Intoleranse er en relativ problemstilling, men det finnes KML pasienter som er intolerante for alle registrerte TKI;s og dette medikamentet har da en plass for å hindre behovet for allogen stamcelletransplantasjon. Metodevurdering bør kanskje avvente studier.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2022.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv kronisk myeloid leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått MT i USA i oktober 2021 av 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: L01EA Virkestoffnavn: asciminib Handelsnavn: - Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Novartis (1,2)	☒ 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:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk myelogen leukemi (KML) er en type kreft i de hvite blodcellene som oppstår i beinmargen hvor blodcellene lages, og er en tilstand som utvikler seg langsomt. Pasientens leukemiceller har en translokasjon mellom kromosom 9 og 22, og hos 90 % oppstår et abnormt lite kromosom 22 (philadelphiakromosomet). Translokasjonen resulterer i et nytt hybridgen, BCR-ABL, som koder for et fusjonsprotein med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dette fører til økt proliferasjon i leukemicellene. Det diagnostiseres mellom 45 og 80 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er knapt 1:100 000, og er høyest mellom 60 og 65 års alder. Med behandling med imatinib eller andre tyrosinkinasehemmere, vil de aller fleste kunne leve lenge. Prognosen er betydelig bedret de senere årene. Gjennomsnittlig overlevelse etter at diagnosen er stilt, er nå mer enn 10 år (3,4).

Dagens behandling

Man deler sykdommen inn i tre faser: kronisk fase, akselerert fase og blastfase. Diagnosen stilles som regel i den kroniske fasen. I den kroniske fasen kan sykdommen holdes under god kontroll ved hjelp av tyrosinkinasehemmere (TKI). Målet med behandlingen er først og fremst å hindre progresjon av sykdommen og å opprettholde god livskvalitet. Ved behandlingsoppstart er det viktig å bestemme et mål for behandlingen, blant annet basert på pasientens alder, komorbiditet og evt fertilitetsønske. TKI-ene imatinib, nilotinib og dasatinib er førstevalgsbehandling for pasienter med KML. De aller fleste pasienter behandles med imatinib i førstelinje, og det byttes til 2TKI ved dårlig respons. 2TKI-ene dasatinib, nilotinib og bosutinib er førstevalg ved imatinib-resistens eller -intoleranse. Beinmargstransplantasjon er aktuelt i noen situasjoner, men det er en ikke ubetydelig fare for alvorlig sykdom og død på grunn av behandlingen (3).

Virkningsmekanisme

Asciminib er en TKI og blokkerer tyrosinkinasen BCR-ABL, produsert av KML-celler som hjelper cellene til å vokse og reproducere seg ukontrollert. Ved å blokkere BCR-ABL på denne måten forventes asciminib å kontrollere veksten av leukemicellene (2).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Asciminib til behandling av voksne med Philadelphia kromosom-positiv kronisk myeloid leukemi i kronisk fase (Ph+ CML-CP) (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 kontrollerte studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥18 år med KLM diagnose, tidligere behandlet med ≥2 TKI-er, med svikt eller intoleranse overfor den siste TKI-behandlingen (N=222)	Asciminib	Bosutinib	Primært utfallsmål: major molecular response (MMR) rate etter 24 uker Sekundære utfallsmål: MMR rate etter 96 uker, tid til MMR, progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03106779 Fase III, åpen-label, randomisert studie	Studien forventes å være avsluttet i 2025. Foreløpige resultater fra primæranalyse er publisert.
Pasienter ≥18 år med Philadelphia kromosom-positiv kronisk myeloid leukemi i kronisk fase (estimert n = 402)	Asciminib	Imatinib, nilotinib, bosutinib eller dasatinib (investigator's choice)	Primært utfallsmål: MMR rate etter 48 uker Sekundære utfallsmål: PFS, OS, livskvalitet, ++	NCT04971226 Fase III, åpen-label, randomisert studie	Studien startet i oktober 2021 og forventes å være avsluttet i 2024 (for primæranalyse).

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_094).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,6).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Asciminib [Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/asciminib/>]
2. European Medicines Agency. EU/3/20/2261: Orphan designation for the treatment of chronic myeloid leukaemia [Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202261>]
3. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging [Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-myelogen-leukemi-kml>]
4. Norsk Helseinformatikk. Kronisk myelogen leukemi (KML) [Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodkreft/kronisk-myelogen-leukemi/>]
5. National Institute for Health and Care Excellence. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors [ID3813] [Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10691>]
6. NIHR Innovation Observatory. Asciminib for chronic myeloid leukaemia – chronic phase -third line [Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/asciminib-for-chronic-myeloid-leukaemia-chronic-phase-third-line/>]

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_028
Metodens tittel:	Asciminib - Behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Ming Yu
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Novartis Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	ming.yu@novartis.com/40047694

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
For å unngå unødvendig tidsbruk og byråkrati senere i prosessen mellom ulike aktører i Nye metoder, ber vi om at bestillingsordlyden endres i tråd med søkt indikasjon. Søkt indikasjon: Behandling av pasienter med Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase, <i>tidligere behandlet med to eller flere tyrosin kinasehemmere</i>. Det er med andre ord en betydelig avgrenset subpopulasjon enn det som antydes i den foreslåtte bestillingsordlyden. Denne subpopulasjonen skiller seg fra den generelle KML-populasjonen mhp. bl.a. pasientkarakteristika, prognose, behandlingstilbud, m.m., noe som vil få betydning for metodevurderingen. Den søkte indikasjonsordlyden er i tråd med den pivotale

fase 3-studien som ligger til grunn for MT-søknaden. I metodevarselet brukes informasjon fra Specialist Pharmacy Service (SPS) som referanse for indikasjonsordlyd. Også hos SPS er indikasjonen spesifisert til behandling av KML i tredjelinje.

Vedrørende metodevarselet pkt. 2 Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag:

Novartis er enig i at majoriteten av KML-pasientene er godt behandlet i dag og gj.snittlig overlevelse etter at diagnosen er stilt, er over 10 år. Men, for den omsøkte pasientpopulasjonen som ikke tolererer eller har manglende effekt av dagens behandling med imatinib og eksisterende TKler (3.linje eller senere), er overlevelse ved 8 år kun 22 %. Kilde: *Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV et al. Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(3):222-228*
Asciminib er en first-in-class BCR-ABL1 inhibitor Specifically Targeting the BCR-ABL1 Myristol Pocket [STAMP-inhibitor) og har vist effekt hos denne pasientgruppen.

Pasientgrunnlaget (45-80 pasienter årlig) som oppgis i metodevarselet gjelder nydiagnostiserte KML-pasienter. Som beskrevet over vil asciminib, iht. indikasjonsordlyden, kun brukes til pasienter som er tidligere behandlet med to eller flere TKler med manglende effekt/intoleranse. Antall potensielle pasienter for asciminib vil derfor være betraktelig lavere.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Ansatt i Novartis, Market Access & External Affairs Manager, Oncology

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 ID2022_028: Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har kontrollert og fulgt opp en pasient som har fått asciminib på Compassionate use program. Videre kjenner jeg detaljert til publikasjonene på asciminib i kliniske studier på KML pasienter. Bivirkningsprofilen er gunstig og stemmer med mine erfaringer og erfaringer hos kolleger ved store utenlandske senter i europa.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Asciminib er en ny klasse medikamenter (allosterisk hemmer av ABL1) for KML, og vil være et viktig verktøy for pasienter som får bivirkninger av konvensjonelle kinasehemmere (ATP-antagonister for ABL1)
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har behandlet KML pasienter siden 2005, og deltatt i kliniske studier på effekt og bivirkninger siden 2006.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Medisinen vil komme i stedet for annen behandling med større bivirkningsrisiko, minske risiko for terapi-indusert kardiovaskulær sykdom og fatigue, og samlet sett bedre livskvaliteten for pasientene.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, inklusiv en randomisert fase 3 studie: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34821938/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407542/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826340/
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ponatinib (kardiovaskulær risiko), bosutinib (levertoksisitet, diare), dasatinib (serøs effusjon, plauravæske, autoimmunitet)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Pasientgrunnlaget er akkumulativt alle KML pasienter som lever med KML i Norge, og 20-40% må skifte medikament grunnet bivirkninger.. Forventet levetid for en nyoppdaget KML pasient i 2020 er som for normalbefolkningen. Likevel er mange pasienter ute av arbeidslivet. For en pasient i 1999 var forventet 5 års overlevelse ca 50%.

	Bivirkninger kan melde seg i hele behandlingsforløpet. Med median alder på ca 50 år har vi mange unge pasienter med mange forventede behandlingsår. For disse pasientene er ulike behandlingsmuligheter spesielt viktig. Fatigue er en underrapportert og bagatellisert bivirkninger ved bruk av ATP-antagonister. Asciminib er et viktig verktøy for å lindre bivirkninger i en livslang behandling.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Tore Gjertsen	Overlege	Medisinsk klinikk, Seksjon for blodsjukdommer Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Metode ID2022-028 Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase.

Spørsmål	Faglig Innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det er planen i Norge at vi skal inkludere pasienter i den internasjonale multisenter fase 3 studien hvor ASCIMINIB skal sammenlignes med andre investigator valgt TKI(Imatinib,Nilotinib,Dasatinib) i 1.linje behandling
Er det klinisk behov for metoden	Ja absolutt det er klinisk behov for denne metodevurdering
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Det er klinisk relevant problemstilling at pasienter med KML Blir intolerante mot TKI på ca 20-30% og resistente på ca 10-15% og dette er livslang behandling ASCIMINIB kan være god alternativ for denne gruppen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette bør prioriteres for å gi mulighet for KML pasienten som har brukt mer enn 2 TKI behandling enten blitt intolerante eller resistente spesiell pasienter med hjertekar sykdommer som ikke kan bruke andre etablerte behandlinger pga dårlig profil av bivirkning mtp hjertekarlidelse spesiell ved bruk av Ponatinib ved resistente pasienter
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja ASCIMINIB fungerer annerledes enn andre etablerte TKI som er unik og mer potent med mye bedre effekt og bedre bivirkning profil Ved studie i sammenligning med Bosutinib var dobbel så potent men bedre bivirkning profil enn Bosutinib
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ikke til andre alternativer som er tilgjengelig for bruk i Europa gjennom EMA
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender Av Faglig Innspill

Navn	Stilling	Arbeidssted
Waleed Majeed	Overlege	Avdeling for Blod og kreftsykdommer SUS

RKMV: 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 ID2022_028 Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myeloid leukemi (KML) i kronisk fase	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Brukt som compassionate use til en KML pasient i kronisk fase med TKI intoleranse for aller registrerte TKI's, uten intoleranse og med god molekyllær remisjon. Brukt til en pasient som compassionate use i KML blastkrise der alle registrerte TKI's var uten effekt. Asciminib hadde her ingen effekt .
Er det klinisk behov for metoden?	Til de få KML pasientene i kronisk fase som er intolerante for 1. og 2. generasjons TKI
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Begrenset men ikke registrert bivirkninger
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Tja?
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Man bør kanskje avvente pågående fase III studie som nylig er startet.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Intoleranse er en relativ problemstilling, men det finnes KML pasienter som er intolerante for alle registrerte TKI;s og dette medikamentet har da en plass for å hindre behovet for allogen stamcelletransplantasjon.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det pågår en fase III studie der komparator er TKI etter investigators valg (standardbehandling)

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tobias Gedde-Dahl	Seksjonsleder stamcelletransplantasjon	OUS- RH- Avd for blodsykdommer

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_028

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 maligne blodsykdommer. Sist utgitt 23.12.2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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 1.1.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot leukemi

Saksnummer 036-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Tilkjent orhan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske.
- Virkestoffet er ikke tidligere metodevurdert i Nye metoder. Foreslått i 2015, men det ble da ikke bestilt metodevurdering siden RHF-ene ikke hadde finansieringsansvaret på den tiden.
- Teduglutid er en analog til GLP-2, som er et peptid som utskilles av tarmens L-celler.
- Forekomsten av barn med kort tarm-syndrom er usikker, men totalt regner man med at ca. 0,35 av 10,000 personer i EU har dette. Tall fra reseptregisteret viser at det var 44 pasienter som hentet ut legemidlet på apotek i Norge i 2020.
- Dagens behandling: Ved kort tarm-syndrom vil parental ernæringsterapi være nødvendig.
- Identifisert to kliniske fase III studier som begge er avsluttet og hvor det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og teduglutid kan potensielt redusere behov for parenteral ernæring hos barn med korttarmsyndrom. Parenteral ernæring er en viktig årsak til sykelighet og dødelighet i denne pasientgruppa. Metoden bør prioriteres for metodevurdering da korttarmsyndrom er en tilstand som ofte starter i nyfødtp perioden, og der betydelig, irreversibel sykelighet og skade kan ha oppstått som komplikasjon til behandling av tilstanden før fylte ett år. Dette vil kunne ha betydelig innvirkning på videre forløp og overlevelse seinere. Bruk av teduglutid kan potensielt redusere skadelig bruk av parenteral ernæring, og dermed bedre den alvorlige prognosen til noen av disse barna. **Samlet vurdering / anbefaling:** Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kjenner godt til metoden fra bruk hos større barn. Virker helt rimelig at man nå vil prøve hos yngre barn.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden. Medisinen er i bruk for denne spesielle pasientgruppen, og noen har sett dramatisk effekt i praksis. Et viktig alternativ for en gruppe pasienter med helt spesielle behov og en komplisert hverdag, ofte med andre helseproblemer samtidig. **Samlet vurdering / anbefaling:** Hurtig metodevurdering støttes. Fortrinnsvis løp C dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonal faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019 (overført fra Folketrygden).

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Teduglutid (Revestive) til behandling av pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre med kort tarm-syndrom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. 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: A16AX08 Virkestoffnavn: Teduglutid Handelsnavn: Revestive Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (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 ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kort tarm-syndrom (eller short bowel syndrome (SBS)) inngår i et videre begrep som kalles intestinal svikt. Intestinal svikt defineres som en tilstand der den funksjonelle tarmens overflate er utilstrekkelig til å tilfredsstille kravene til absorpsjon av væske og næringsstoffer for å sikre normal vekst og utvikling hos et barn. Den vanligste årsaken til intestinal svikt er kort tarm-syndrom, der tarmens lengde er for kort med malabsorpsjon som resultat (3). Forekomsten av barn med SBS er usikker, men totalt regner man med at ca. 0,35 av 10,000 personer i EU har SBS (2). Tall fra reseptregisteret viser at det var 44 pasienter som hentet ut legemidlet på apotek i Norge i 2020 (4).

Dagens behandling

Ved kort tarm syndrom vil parental ernæringsterapi (intravenøs ernæringsterapi) være nødvendig (5). Man tilstreber enteral autonomi og ønsker å sikre barnet og familien en mest mulig normal måte å leve på. Mange lever med spesielle tilpasninger hele livet. Kirurgi kan også bli aktuelt (3).

Virkningsmekanisme

Teduglutid er en analog til GLP-2, som er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, og som øker intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemmer utskillelse av magesyre og reduserer tarmens motilitet. Teduglutid bevarer slimhinnens integritet ved å fremme reparasjon og normal vekst av tarmen ved økt høyde av tarmtottene og dybde av krypter i tarmepitelet (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Til behandling av pasienter ≥ 1 år med kort tarm-syndrom («short bowel syndrome», SBS). Pasienten bør være stabil etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi (6).

Mulig indikasjon

Til behandling av pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre med kort tarm-syndrom. Pasienten bør være stabil etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi. (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
Barn i korrigert alder 4 til 12 måneder med SBS, og behov for parenteral ernæring. N = 10	Teduglutid	Standardbehandling	Antall pasienter som oppnådde minst 20 prosent reduksjon i vektnormaliserende intravenøst ernæringsvolum	NCT03571516 , Fase 3	Avsluttet. Resultater foreligger .
Pasienter opp til 17 års alder med SBS, og behov for parenteral ernæring. N= 59	Teduglutide (0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg)	Standardbehandling	Antall pasienter som oppnådde minst 20 prosent reduksjon i vektnormaliserende intravenøst ernæringsvolum	NCT02682381 , Fase 3	Avsluttet. Resultater foreligger .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er tidligere foreslått til nasjonal metodevurdering (se Nye Metoder ID2015_007).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7, 8).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant Metodevarsel (9).

4. Referanser

1. CHMP, EMA [November 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-8-11-november-2021-meeting_en.pdf
2. EU/3/01/077: Orphan designation for the treatment of short bowel syndrome. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301077>
3. Nyere behandling av barn med kort tarm syndrom, Kirurgen [Juni 2013]. Tilgjengelig fra: <https://kirurgen.no/fagstoff/barnkirurgi/nyere-behandling-av-barn-med-kort-tarm-syndrom/>
4. Teduglutid, statistikk fra Reseptregisteret. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>
5. Tynntarmreseksjon, Norsk Legemiddelhandbok [Januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T12.7.3/Tynntarmsreseksjon>
6. Revestive, Felleskatalogen. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/revestive-shire-589922>
7. Teduglutide for treating short bowel syndrome (terminated appraisal) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal (TA690). [oppdatert 21. april 2021; lest 2. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta690>
8. Teduglutide for treating short bowel syndrome (ID3937) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10842). [oppdatert 15. juni 2021; lest 2. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10842>
9. Teduglutide [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 31. mars 2015; lest 2. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/teduglutide/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.12.2021	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 ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder og eldre	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi behandler flere pasienter med korttarmsyndrom, hvorav en får teduglutid.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Teduglutid kan potensielt redusere behov for parenteral ernæring hos barn med korttarmsyndrom. Parenteral ernæring er en viktig årsak til sykelighet og dødelighet i denne pasientgruppa.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke brukt teduglutid til barn < 1 år.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Korttarmsyndrom er en tilstand som ofte starter i nyfødtp perioden, og der betydelig, irreversibel sykelighet og skade kan ha oppstått som komplikasjon til behandling av tilstanden før fylte ett år. Dette vil kunne ha betydelig innvirkning på videre forløp og overlevelse seinere. Bruk av teduglutid kan potensielt redusere skadelig bruk av parenteral ernæring, og dermed bedre den alvorlige prognosen til noen av disse barna.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Jeg har ikke grunnlag for å vurdere dette.
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?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Erling Tjora	Seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken Haukelands universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted

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

Jeg har fått følgende tilbakemelding per mail fra avdelingsleder Elin Henriksen og fagmiljøet ved avdeling for Gastro- og barnekirurgi ved OUS: Det er barnelegene som styrer indikasjon for dette medikamentet. De fleste pasientene som trenger det, ligger i barnemedisinsk avdeling, men noen få hos oss. Vi kjenner godt middelet fra bruk hos noe større barn, og det virker helt rimelig at man nå vil prøve hos yngre barn. Jeg synes ikke det er nødvendig med noe eget innspill fra barnekirurgene/vår avd. Mvh Yndis Staalesen Strumse, Regional kompetansetjeneste for metodevurdering

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 ID2022_004: <i>Teduglutid (Revestive)</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring som ansvarlig for pasientgruppen, Helse Midt- Norge/ St Olavs hospital
Er det klinisk behov for metoden?	Definitivt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	For noen av barna har livet endret seg dramatisk til det bedre med denne medisinen, og det vil være et stort tap om de ikke lenger får bruke det
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Jfr over- medisinen er i bruk for denne spesielle pasientgruppen, og noen har sett dramatisk effekt i praksis.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Tilstrekkelig til at vi har valgt å starte behandlingsforsøk med god effekt på noen barn med SBS.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Pga kort frist ikke gått nærmere inn på dette
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	For de som trenger det, lite/ ingen alternativ.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Et viktig alternativ for en gruppe pasienter med helt spesielle behov og en komplisert hverdag, ofte med andre helseproblemer samtidig.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hanne Farstad	Overlege	Barne- og ungdomsklinikken, St Olavs hospital, Barn intensiv/ nyfødt intensiv

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

Anbefalingen fra SLV om en hurtig metodevurdering støttes. Fortrinnsvis løp C dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_004

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1,2,2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, orphan drug

Saksnummer: 037-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	03.02.2022

Brentuksimab vedotin (Adcetris). Metode ID2019_081, med kobling til ID2017_075. Vurdere et eventuelt oppdrag.

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken ble utsatt i forrige møte i Bestillerforum – saksnotatet til tidligere sak 017-22 er vedlagt.

Det må i tilknytning til behandling av saken i dette møtet avklares om det er flere metoder enn ID2019_081 som skal endres/påvirkes ved et eventuelt oppdrag, se spesielt ID2017_075.

Vedlegg /dokument til saken

Vedlegg 1: Saksnotat til sak 037-22 (tidligere 017-22)

Vedlegg 1. Sak 037-22 (tidligere 017-22)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sykehusinnkjøp HF
Dato:	05.12.2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Brentuksimab vedotin (Adcetris). Metode ID2019_081, med kobling til ID2017_075. Vurdere et eventuelt oppdrag.

Hva saken omhandler i korte trekk

Firma har kommet med et nytt pristilbud. Bestillerforum for nye metoder (Bestillerforum) bes om å på ny vurdere om det er aktuelt å gi oppdrag til ID2019_081: Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling.

Bakgrunn

- **Metode ID2019_081: Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling.**

Tekst fra protokollen til Bestillerforum (23.09.2019), sak 141-19:

«Sak 141-19. Forslag ID2019_081 Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Revurdering. Til drøfting

En forenklet metodevurdering er trolig egnet for denne metoden. Med dagens legemiddelpris er det imidlertid lite trolig at metoden er kostnadseffektiv og dermed er det lite hensiktsmessig å initiere metodevurdering.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber LIS om å ta kontakt med firma. Når en ny pris foreligger melder LIS saken på ny til et møte i Bestillerforum RHF.»

- Se sammen med metode ID2017_075_Brentuksimabvedotin (Adcetris) til andrelinjebehandling av pasienter med residiv eller refraktær CD30+ kutant T-celle lymfom: Den ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum for nye metoder 19.11.2018.
- Sykehusinnkjøp HF har 24.11.2021 mottatt nytt pristilbud fra Takeda for Adcetris, varenummer 132488: [REDACTED] NOK. Maks AUP er 37 760,20 NOK.

Sykehusinnkjøp HF opplyser at Takeda ønsker at pristilbudet skal ligge til grunn for ny vurdering i Bestillerforum.

Bestilling av ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom

Til: Bestillerforum for Nye Metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 24.01.2022

1. Innledning

Det vises til bestilling i Bestillerforum 18.01.2021:

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom.

Sykehusinnkjøp har vært i dialog med tidligere MT-innehaver Addmedica og nåværende MT-innehaver Øresund Pharma, og har avdekket at firma ikke har fått markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

2. Bakgrunn

Siklos er i dag godkjent for følgende indikasjon:

- Siklos er indisert til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom

Sykehusinnkjøp har hatt dialog med Addmedica om pris, og senere Øresund Pharma.

Under saksbehandling avdekket Sykehusinnkjøp at det ikke er gitt godkjennelse for indikasjonsutvidelse for denne aktuelle indikasjonen.

Det vises til European Medicines Agency sin vurdering 22.07.2021 av Siklos:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/siklos>

The European Medicines Agency has finalised its assessment of an application to extend the use of Siklos to include the treatment of severe chronic (long-term) anaemia (low red blood cell counts) in adults, adolescents and children older than two years of age suffering from sickle cell syndrome. Although EMA did not recommend this use, it agreed that relevant data from the study submitted with the application be included in the medicine's product information so that healthcare professionals have access to up-to-date data on the effects of Siklos in patients with sickle cell syndrome-related severe chronic anaemia.

3. Problemstillinger

Indikasjonen som er bestilt Nye Metoder, har ikke fått godkjenning i EMA. Det er ikke grunnlag for å utarbeide prisnotat i saken.

4. Oppsummering

Sykehusinnkjøp anbefaler at saken avbestilles basert på EMA sin vurdering av nytte/risiko.

Saksnummer: 039-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	04.02.2022

Oppdrag: ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon med ventil til behandling av v avansert emfysem, bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax

Saken i korte trekk

Folkehelseinstituttet har levert utkast til en hurtig metodevurdering til oppdrag [ID2019_084](#). Det er behov for å drøfte videre prosess.

Bakgrunn

Følgende beslutning ble fattet i Bestillerforum RHF 21.10.2019, sak 162-19:

Hurtig metodevurdering gjennomføres av Folkehelseinstituttet for bruken av endobronkial ventil for reduksjon av lungevolum ved avansert emfysem samt bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax.

Folkehelseinstituttet har nå utarbeidet en hurtig metodevurdering med følgende tittel: *Zephyr® ventilsystem i behandlingen av emfysem.*

Metodevurderingen er begrenset til et spesifikt produkt og indikasjonen er snevrere enn i opprinnelig bestilling.

Redegjørelse fra Folkehelseinstituttet

- 1) Dokumentasjonspakken inneholder ikke dokumentasjon eller analyser om andre tilstander enn avansert emfysem. Litteratursøket som er gjort i dokumentasjonspakken dekker ikke andre indikasjoner, og kan dermed heller ikke benyttes til å gi spesifikke konklusjoner om disse.
- 2) Underveis i arbeidet ble det tydelig at det finnes andre endobronkialventiler enn Zephyr® på markedet. Dokumentasjonspakken fra produsenten tar ikke hensyn til dette, noe vi heller ikke kan vente innenfor rammen av en hurtig metodevurdering. I retrospekt burde oppdraget blitt gitt som en fullstendig metodevurdering, men FHI ble ikke oppmerksom på dette før i november. Produsenten (og FHI) hadde da brukt mye tid på revidering av modeller og ferdigstilling av analyser. FHI vurderte at vi ikke kunne returnere til produsenten og avslutte oppdraget på dette tidspunktet. FHI har derfor ferdigstilt rapporten og skrevet inn et diskusjonsavsnitt om at avgrensningen til én produsent her kan være lite hensiktsmessig.

NYE METODER

Som en mellomløsning gjorde FHI et søk og la inn referanser til nyere oversikter som sammenligner ulike endobronkialventiler. Sensitivitetsanalyser viste at resultatene man får når man ser flere endobronkialventiler under ett i stor grad er konsistente med resultatene man ser for Zephyr alene.

Konklusjon

Bestillerforum bes om å drøfte videre prosess, nærmere bestemt om saken skal utkvitteres og sendes til beslutning eller om det eventuelt er behov for å gi et nytt/oppdatert oppdrag.

Vedlegg

Vedlegg 1: Utkast til metodevurdering fra Folkehelseinstituttet ID2019_084 Zephyr® ventilsystem i behandlingen av emfysem: en hurtig metodevurdering.

REPORT

2022

SINGLE TECHNOLOGY ASSESSMENT:
Zephyr® valves system in the
treatment of emphysema

Utgitt av	Norwegian Institute of Public Health Division for Health Services
Title	Zephyr® valves system in the treatment of emphysema: A single technology assessment
Norwegian title	Zephyr® ventilsystem i behandlingen av emfysem: en hurtig metodevurdering
Responsible	Camilla Stoltenberg, Director-General
Authors	Smedslund, Geir, Senior researcher, <i>Norwegian Institute of Public Health</i> Chaudhry, Fawaz Tariq, Health economist, <i>Norwegian Institute of Public Health</i> Gómez Castañeda, Mónica, Health economist, <i>Norwegian Institute of Public Health</i> Næss, Gunn Eva, Librarian, <i>Norwegian Institute of Public Health</i> Brurberg, Kjetil Gundro, Department director, <i>Norwegian Institute of Public Health</i>
ISBN	978-82-8406-274-7
Project number	ID2019_084
Type of report	Single technology assessment
No. of pages	72 (73 with appendices)
Client	The National System for Managed Introduction of New Health Technologies in Norway
Subject heading(MeSH)	COPD, emphysema, valve system, zephyr
Citation	Smedslund G, Chaudhry FT, Gomez MC, Næss GE, Brurberg KG. Zephyr® valves system in the treatment of emphysema: A single technology assessment. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2022.

Innhold

INNHold	3
KEY MESSAGES	5
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	6
HOVEDBUDSKAP	9
SAMMENDRAG	10
PREFACE	13
BACKGROUND	14
The technology: the description and use	14
The technology: How does it work	15
Regulatory status (CE-marking) and market access of the technology	16
Description of the context of use	16
LITERATURE SEARCH	18
Information about the search	18
Results from the search	18
Ongoing studies	18
Comments from NIPH on the search	19
CLINICAL EFFECTIVENESS	20
Outcomes and their importance	20
Included randomized controlled trials (RCTs)	21
Risk of bias for included studies	22
Effect of Zephyr versus standard care	23
Effect of Zephyr versus sham	29
Assessment of certainty of the evidence	29
HEALTH ECONOMIC EVALUATION	33
Method	33
Methods for evaluating submitted cost-effectiveness models	33
Model parameters	37
Results	49
PATIENT- AND USER INVOLVEMENT	61
DISCUSSION	63
Key findings	63

Evidence quality and limitations	64
Consistency with other reviews	66
Need for further research	68
CONCLUSION	69
REFERENCES	70
APPENDICES	73
Activity log	73

Key messages

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a collective term for a group of chronic lung diseases that leads to obstructed airflow through an individual's airways and gives permanent impaired lung function. One of these diseases is emphysema which leads the alveoli in the lungs to lose surface area and elasticity. The uptake of oxygen will decrease, and the reduced elasticity makes it more difficult for the patient to get the air out from affected areas that can become hyperinflated. The Zephyr® valve treatment is indicated for some patients suffering from severe or very severe emphysema. The Zephyr® valve is implanted in a target lobe during a bronchoscopy procedure. The aim is to block inspiratory airflow into a hyperinflated targeted lobe of the lung and allow trapped air to escape during exhalation. The affected lung area will then become smaller, allowing healthier parts of the lung to expand.

Effect and safety: Zephyr® valve treatment probably improves FEV1 (lung function), BODE index and St. George Respiratory Questionnaire and may improve six-minute walking distance. No conclusions could be reached regarding Zephyr® valve treatment and the risk of death. The procedure may increase the risk of pneumothorax but may make little or no difference to the risk of COPD exacerbations.

Severity: Absolute shortfall for patients suffering from emphysema is 13.4 QALYs which places it in disease severity group four.

Cost-effectiveness: Based on the submitter's economic model, the ICER of Zephyr® valve treatment, when compared to standard care, is NOK [redacted] QALY in a three-year perspective and NOK [redacted] QALY in a ten-year perspective. However, 10- year estimates are considerably more uncertain than those in a 3-year perspective due to a lack of longer term efficacy and safety data. If the willingness to pay for Zephyr® is above the predicted ICER, only then Zephyr® can be cost-effective, but there remains important uncertainty.

Budget impact: The budget impact was calculated as the incremental cumulative costs for the total number of patients treated with Zephyr®. Based on manufacturer's estimate of an annual 5% increase in the use of Zephyr® and a current target population on 25 patients per year, 203 patients would receive Zephyr® treatment during a 5-year time span. In this scenario the cumulative budget consequence during a 5-year period is estimated at NOK [redacted].

Title:
Zephyr® valves system in the treatment of emphysema: A single technology assessment

Type of publication:
Single technology assessment based on manufacturer's submission

Doesn't answer everything:
No organisational, juridical, or ethical considerations.

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Search for literature:
Last search for studies: April 2020

External content experts:
Husebø, Gunnar R, Chief physician, Haukeland University Hospital

Majak, Peter, Chief physician, Oslo University Hospital

Sundset, Arve, Consultant pulmonologist, Oslo University Hospital

Executive summary (English)

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a collective term for a group of chronic lung diseases that leads to obstructed airflow through an individual's airways and causes permanent impaired lung function. One of these diseases is emphysema, which causes the alveoli in the lungs to lose surface area and elasticity. Reduced surface area reduced the gas exchange, and reduced elasticity prevents the lung from fully emptying the air, leading to hyperinflation. There is no curative treatment for COPD, however, smoke cessation, symptomatic medication, training, and lung rehabilitation can slow down further exacerbations and loss of lung function. In specific cases, the use of endobronchial valves may be considered as a surgical alternative in some patients with severe or very severe emphysema.

The Zephyr® Valve system is a type of endobronchial valve that is implanted during bronchoscopy. The valve is intended to selectively shut off air supply to an affected area while trapped air can escape. The affected area of the lung will then collapse fully or partially, freeing up space so that healthier parts of the lung have more room to expand. The Division for Health Services at the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) was commissioned by the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway to conduct a single health technology assessment of Zephyr® valve system for patients with severe or very severe emphysema.

Objective

The manufacturer, PULMONX submitted a single-technology assessment (STA) of Zephyr® valve system to the Norwegian Institute of Public Health for evaluation of effect, safety, and health economics. The present report is an appraisal of this STA.

Method

We used the documentation provided by the manufacturer. The literature search was checked by two librarians at NIPH. The manufacturer did not report whether they used independent screening and data extraction. We used the risk of bias assessments provided by the manufacturer. The manufacturer did not use GRADE, but we have graded the evidence. One researcher did the GRADE assessments, and another researcher checked the assessments. We categorized the certainty of evidence as high (⊕⊕⊕⊕), moderate (⊕⊕⊕○), low (⊕⊕○○) or very low (⊕○○○) according to GRADE.

According to information in the submission file , the following databases were searched in April 2020: MEDLINE, EMBASE, Cochrane (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov. The search was meant to update a search from a NICE guideline from 2017 using the following PICO:

P	People with emphysema (heterogeneous or homogeneous)
I	Endobronchial valves (EBV), Zephyr® valves, PulmonX Inc after assessment of collateral ventilation with Chartis® flow sensor and catheter
C	Sham procedure or standard care
O	FEV ₁ , SGRQ, 6MWD test, BODE Index, pneumothorax episodes, COPD exacerbations episodes and death (for all causes, for respiratory complications, for IHD)

Results

The manufacturer's literature search identified four randomized trials (IMPACT, STELVIO, LIBERATE, TRANSFORM) comparing Zephyr® valves with standard medical care and one trial (BeLieVeR-HIFI) that compared Zephyr® valves with a sham procedure. The five studies included a total of 498 patients: 295 got Zephyr®, 178 received standard treatment, and 25 received sham valve procedure.

Effect and safety

There was no clear difference in **mortality** between the Zephyr®-group and the control group (risk ratio: 1.61, 95% CI from 0.44 to 5.93; ⊕○○○). These results depend on a risk ratio estimated using only seven deaths (7/270) in the Zephyr®-group and two (2/178) in the standard treatment group, implying that no clear conclusions could be reached regarding Zephyr® valve treatment and the risk of all-cause mortality. Moreover, there was no clear association between the Zephyr® procedure and the risk of **COPD exacerbations**. None of the studies found a statistically significant difference, and the pooled effect is estimated to OR 1.15 (95% CI 0.70 to 1.88; ⊕⊕○○), but the meta-analysis is based on a limited number of events (n=91) and the certainty of evidence is low.

All studies showed an important improvement in **FEV1** for the Zephyr® group compared to standard care. Studies included in the meta-analyses had different follow-up periods ranging from three to twelve months, but there was no serious heterogeneity in the results. The mean difference between the groups were 0.14 litres (95% CI 0.13 to 0.16; ⊕⊕⊕○), which is higher than the suggested minimal clinically important difference (MCID) at 0.12 litres. The use of Zephyr® valves probably result in more favorable scores on the **St. Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ)** after three to twelve months than standard care. A suggested MCID for this outcome is four points, and the estimated difference was almost eight points (95% CI 5 to 11; ⊕⊕⊕○) in favour of Zephyr®. Zephyr® may improve **6-minute walking distance (6MWD)** as compared to standard care three to six months after the procedure. The available studies showed heterogenous results, but random-effect meta-analyses still showed results in favour of Zephyr® (MD 57 metres, 95% CI 36 to 78; ⊕⊕○○). MCID for 6MWD in severe COPD is estimated to approximately 30 metres. Measurements of the **BODE index** were in favour of the Zephyr®-valve in all studies. Pooled estimate across the four studies showed that the BODE index was 1.3 points lower (95% CI -1.6 to -1.0; ⊕⊕⊕○) after

Zephyr® than after standard care (MCID = -1 point). The Zephyr®-valve procedure may increase the risk of **pneumothorax** (OR 34, 95% CI 8 to 142; ⊕⊕○○).

Health economy

Based on the submitter's economic model, the ICER of Zephyr® valve treatment, when compared to standard care, is NOK [REDACTED] per QALY in a three-year perspective and NOK [REDACTED] per QALY in a ten-year perspective. However, 10- year estimates are considerably more uncertain than those in a 3-year perspective due to a lack of longer term efficacy and safety data. Clinical experts also consider a ten-year time horizon to be too long compared to the life expectancy of the relevant patient group. Hence, Zephyr® valve treatment may be cost- effective in the Norwegian setting, but there remain important uncertainties.

The manufacturer anticipates a gradual increase in the number of patients undergoing a Zephyr® valve procedure with five percent each year, and the clinical expert anticipate a target population around 25 patients per year in Norway. In this scenario the cumulative budget consequences during a five-year period are estimated to NOK [REDACTED].

Discussion

The evidence base primarily consists of four randomized controlled trials comparing the Zephyr® valve system versus standard care, and one trial comparing Zephyr with sham treatment. The follow-up period ranged from three to twelve months. The evidence for Zephyr versus standard care did not allow drawing firm conclusions regarding mortality (RR 1.61, 95% CI 0.44 to 5.93) and the number of exacerbation episodes (OR 1.15, 95%CI 0.70 to 1.88). However, the Zephyr® valve system probably improves FEV1, SGRQ, and BODE index. It also may improve 6MWD. The improvements in functional outcomes come at the cost of increased risk of pneumothorax after the intervention (OR 33.9, 95% CI 8.1 to 141.7, low certainty of evidence).

Conclusion

Depending on perspective and willingness to pay, the Zephyr® valve system may be a cost-effective alternative to standard care for the treatment of severe emphysema in patients without collateral ventilation. However, there are still important uncertainties surrounding the long-term effect of Zephyr®, its overall impact on health outcomes and costs more than one year after treatment.

Hovedbudskap

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er samlebetegnelse for en gruppe kroniske lungesykdommer som hindrer fri luftstrøm gjennom luftveiene og gir varig svekket lungefunksjon. Én av disse sykdommene er emfysem som fører til at alveolene i lungene taper elastisitet og overflateareal. Oksygenopptaket vil da gå ned, og den reduserte elastisiteten gjør at det blir vanskeligere å få luft ut av affiserte lungeområder som da kan bli oppblåste (hyperinflaterte). Innsetting av en ventil, som Zephyr®, er ment å selektivt stenge av lufttilførsel til affisert lungeområde samtidig som gammel luft får slippe ut. Det affiserte lungeområdet vil da blir mindre og frigjøre plass slik at friskere deler av lungen får mer plass til å ekspandere.

Effekt og sikkerhet: Bruk av Zephyr®-ventil forbedrer sannsynligvis FEV1 (lungefunksjon), BODE-indeks og SGRQ og kan muligens forbedre resultater på 6-minutters gangtest. Vi kan ikke trekke sikre konklusjoner om effekten av Zephyr® på dødelighet. Behandlingen kan muligens gi økt risiko for pneumothorax og har muligens liten eller ingen effekt på risiko for episoder med akutte forverringer.

Alvorlighet: Absolutt prognosetap for pasienter med emfysem beregnes til 13.4 kvalitetsjusterte leveår, tilsvarende alvorlighetskategori 4.

Kostnadseffektivitet: Innsenderens økonomiske modell tilsier at ICER for behandling med Zephyr®-ventil er NOK [redacted] per kvalitetsjusterte leveår i et treårsperspektiv og NOK [redacted] per kvalitetsjusterte leveår i tiårsperspektiv. Tiårsestimatene er betydelig mer usikre enn ved tre år fordi vi mangler langtidsdata om effekt- og sikkerhet. Hvis betalingsvilligheten er høyere enn estimert ICER kan Zephyr® være kostnadseffektiv i en norsk setting, men estimatene er beheftet med betydelig usikkerhet.

Budsjettpåvirkning ble beregnet som inkrementelle kumulative kostnader for totalt antall behandlede pasienter. Basert på produsentens anslag om 5% årlig økning i bruken av Zephyr® og en nåværende målpopulasjon på 25 pasienter per år, vil 203 pasienter få Zephyr®-behandling i løpet av en 5-års periode. I dette scenariet er akkumulert budsjettkonsekvens over en 5-årsperiode beregnet til [redacted] kroner.

Tittel:

Zephyr® ventilsystem i behandlingen av emfysem: en hurtig metodevurdering

Publikasjonstype:

Hurtig metodevurdering

Basert på innsendt dokumentasjonspakke

Svarer ikke på alt:

Ingen vurdering av organisatoriske, juridiske eller etiske forhold

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har levert rapporten på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i april 2020

Eksterne fagfeller:

Husebø, Gunnar R, overlege, Haukeland Universitetssykehus
Majak, Peter, overlege, Oslo Universitetssykehus
Sundset, Arve, overlege, Oslo Universitetssykehus

Sammendrag

Innledning

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en samlebetegnelse for en gruppe kroniske lungesykdommer som hindrer fri luftstrøm i luftveiene og gir varig svekket lungefunksjon. En av disse sykdommene er emfysem som fører til at alveolene i lungene taper elastisitet og overflateareal. I lungevev som er preget av emfysem vil evnen til gassutveksling være redusert. Den reduserte elastisiteten vil gjøre det vanskeligere for pasienten å få luften ut av affiserte lungeområder, og det kan dannes oppblåste (hyperinflerte) områder. Det finnes ingen kurativ behandling, men røykslutt, symptomatisk medisiner, trening og lungerehabilitering kan bremse ytterligere forverring og tap av lungefunksjon. I spesifikke tilfeller kan det være aktuelt å vurdere innsetting av endobronkialklaffer til pasienter med alvorlig eller svært alvorlig emfysem.

Zephyr® ventilsystem er en type endobronkialklaff som implanteres under bronkoskopi. Ventilen er ment å selektivt stenge av lufttilførsel til et affisert lungeområde samtidig som gammel luft får slippe ut. Det affiserte lungeområdet vil da helt eller delvis falle sammen og frigjøre plass slik at friskere deler av lungen får mer plass til å ekspandere. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Zephyr® ventilsystem for pasienter med alvorlig eller svært alvorlig emfysem.

Mål

Produsenten PULMONX sendte inn en dokumentasjonspakke for Zephyr®-ventilsystemet til FHI. Denne rapporten er en vurdering av den innsendte dokumentasjonspakken og en oppsummering av resultater om effekt, sikkerhet og helseøkonomi.

Metode

Vi vurderte dokumentasjonen som ble levert av produsenten. Litteratursøket ble vurdert av to bibliotekarer ved Folkehelseinstituttet. Produsenten rapporterte ikke om de brukte uavhengig screening og dataekstraksjon. Risiko for skjevheter ble vurdert på bakgrunn av informasjon i dokumentasjonspakken. Dokumentasjonspakken inneholdt ingen GRADE-vurderinger, men FHI har på selvstendig grunnlag benyttet GRADE til å vurdere kvaliteten til dokumentasjonen. Én forsker gjorde GRADE-vurderingene, og en annen sjekket vurderingene. Kvaliteten til dokumentasjonen ble da vurdert til høy (⊕⊕⊕⊕), moderat (⊕⊕⊕○), lav (⊕⊕○○) eller svært lav (⊕○○○).

Ifølge informasjonen i dokumentasjonspakken ble følgende databaser søkt i april 2020: MEDLINE, EMBASE, Cochrane (CENTRAL) og ClinicalTrials.gov. Søket var ment å oppdatere et søk fra en NICE-retningslinje fra 2017 ved å bruke følgende PICO:

P	Pasienter med emfysem
I	Endobronkial ventil (EBV), Zephyr® ventil, PulmonX Inc etter vurdering av kollateral ventilering med Chartis® sensor og kateter
C	Sham prosedyre eller standard behandling
O	FEV ₁ , SGRQ, 6MWD test, BODE Index, pneumothorax, KOLS-forverring og død (totalt, død etter respiratoriske komplikasjoner og død etter hjerte- og karrelaterte hendelser)

Resultat

Produsentens litteratursøk identifiserte fire randomiserte studier (IMPACT, STELVIO, LIBERATE, TRANSFORM) som hadde sammenlignet Zephyr®-ventiler med standard medisinsk behandling og en studie (BeLieVeR-HIFI) som sammenlignet Zephyr®-ventiler med en falsk (blindet) prosedyre. De fem studiene inkluderte 498 pasienter: 295 som fikk Zephyr®, 178 som fikk standardbehandling og 25 som fikk falsk ventiloperasjon.

Effekt og sikkerhet

Det var ingen klar forskjell i **dødelighet** mellom Zephyr®- og kontrollgruppen (RR 1,61; 95 % KI fra 0,44 til 5,93; ⊕○○○). Beregningen av RR er basert på kun sju dødsfall (7/270) i Zephyr®-gruppen og to (2/178) i kontrollgruppen, noe som betyr at det ikke er mulig å trekke klare konklusjoner om bruken av Zephyr®-ventiler og risiko for død. Vi fant ingen dokumentert forskjell i antall **KOLS-forverringer** mellom Zephyr® og standardbehandling. Den samlede effekten ble estimert til OR 1,15 (95% CI 0,70 til 1,8), men metaanalysen er basert på et begrenset antall hendelser (n=91) og kvaliteten til dokumentasjonen er lav.

Alle studiene viste en viktig bedring i **FEV1** for Zephyr®-gruppen sammenlignet med standardbehandling. Studiene som var inkludert i metaanalysen hadde oppfølgingsstid mellom tre og tolv måneder, men det var ingen alvorlig heterogenitet i resultatene. Den gjennomsnittlige forskjellen mellom gruppene var 0,14 liter (95% KI 0,13 til 0,16; ⊕⊕⊕○). Det er mer enn den anslåtte grensen for en klinisk viktig forskjell (MCID) på 0,12 liter. Zephyr®-gruppen rapporterte bedre resultater på **St. Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ)** enn kontrollgruppen etter tre til tolv måneder. En endring på mer enn fire poeng anses ofte for å være en klinisk viktig forskjell for denne pasientgruppen, og den estimerte forskjellen var nesten åtte poeng (95% KI 5 til 11; ⊕⊕⊕○) i favør av Zephyr®. Måling av **BODE-indeks** viste også resultater i favør av Zephyr® i alle studier. Samlet estimat på tvers av alle fire studier viste at BODE-indeksen var 1,30 poeng lavere (95 % KI -1,62 til -0,99; ⊕⊕⊕○) der lavere score er bedre. Zephyr® kan muligens forbedre **6 minutters gangavstand (6MWD)** sammenlignet med standardbehandling tre til seks måneder etter prosedyren. De tilgjengelige studiene viste varierende resultater, men metaanalyser (random effect model) viste likevel resultater i favør av Zephyr® med MD 57 meter (95 % KI 36 til 78; ⊕⊕○○). MCID for 6MWD ved

alvorlig KOLS er estimert til ca 30 meter. Zephyr® kan øke risiko for **pneumothorax** (OR 34; 95% KI 8 til 142; ⊕⊕○○).

Helseøkonomi

Innsenderens helseøkonomiske modell tilsier at ICER for behandling med Zephyr® sammenlignet med standardbehandling er NOK [REDACTED] per QALY i et treårsperspektiv og NOK [REDACTED] per QALY i et tiårsperspektiv. Tiårsestimatene er beheftet med betydelig større usikkerhet enn treårsperspektivet da vi mangler dokumentasjon om langtids-effekter av behandling. Kliniske eksperter vurderer også at en tiårs-horisont er svært lenge sammenlignet med forventet levealder for den aktuelle pasientgruppen. Behandling med Zephyr® kan være kostnadseffektiv i norsk setting avhengig av hvilket perspektiv og hvilken betalingsvillighet man legger til grunn, men det er stor usikkerhet om tallene.

I dokumentasjonspakken forutsetter produsenten en gradvis økning i antall pasienter som gjennomgår en Zephyr®-ventilprosedyre med fem prosent per år. Kliniske fageksperters anslår at den nåværende målpopulasjonen er ca 25 pasienter per år. Gitt et slikt scenario er de kumulative budsjettkonsekvensene over en femårsperiode beregnet til [REDACTED] kroner.

Diskusjon

Kunnskapsgrunnlaget som er vurdert i denne hurtige metodevurderingen består primært av fire randomiserte kontrollerte studier som sammenligner Zephyr®-ventilsystemet mot standardbehandling, og én studie som sammenligner Zephyr med falsk behandling. Oppfølgingsperioden varierte fra tre til tolv måneder. Kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å tillate sikre konklusjoner angående dødelighet (RR 1,61, 95 % KI 0,44 til 5,93) og antall episoder med forverring (OR 1,15, 95 % CI 0,70 til 1,88). Imidlertid forbedrer Zephyr®-ventilsystemet sannsynligvis FEV1, SGRQ og BODE-indeksen. Det kan også forbedre 6MWD. Forbedringene i funksjonelle utfall kommer på bekostning av økt risiko for pneumothorax etter operasjon (OR 33,9, 95 % KI 8,1 til 141,7).

Konklusjon

Avhengig av perspektiv og betalingsvilje, kan Zephyr®-ventilsystemet være et kostnadseffektivt alternativ til standardbehandling for behandling av alvorlig emfysem. Det er imidlertid fortsatt viktige usikkerhetsmomenter knyttet til den langsiktige effekten av Zephyr® og metodens samlede effekt på helseutfall og kostnader mer enn ett år etter behandling.

Preface

The Division for Health Services at the Norwegian Institute of Public Health was commissioned by the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway to conduct a single health technology assessment of Zephyr® valve system for patients with severe or very severe emphysema. In a single-technology assessment, the technology (a pharmaceutical or a device) is assessed based on documentation submitted by the company owning the technology, or their representatives. The submission used in this single technology assessment of the Zephyr® valve system was submitted by PulmonX International, Rue de la Treille, 4 -2000 Neuchâtel (Switzerland).

The HTA unit of the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) receives and evaluates the submitted documentation with regard to effect and safety (important clinical outcomes), resource use and assumptions made in the analysis and models submitted by the manufacturer. NIPH does not develop separate health economic models within the scope of a single technology assessment. If applicable, NIPH can obtain additional information from the manufacturer or independently retrieve updated information to make own calculations of relative effect, costs, cost-effectiveness, severity and budgetary consequences.

Project group: Beate Fagerlund (health economist), Fawaz Chaudhry (health economist), Gunhild Hagen (health economist), Geir Smedslund (senior researcher), Gunn Eva Næss (librarian), Mónica Gómez Castañeda (health economist) and Kjetil G. Brurberg (department director).

Clinical experts: Arve Sundset, Consultant pulmonologist at Oslo University Hospital, Gunnar R. Husebø, Chief physician at Haukeland University Hospital, and Peter Majak, Chief physician at Oslo University Hospital.

Patients' representatives: Jan I. Andersen has contributed on behalf of LHL (Landsforeningen for hjerte- og lungesyke).

Conflict of interest: Other authors and experts involved in this report state they have no conflict of interest to declare

Kjetil G. Brurberg
Department director

Kåre Birger Hagen
*Director systematic
reviews and HTAs*

Geir Smedslund
Project coordinator

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a collective term for a group of chronic lung diseases that leads to obstructed airflow through an individual's airways and gives permanent impaired lung function. Smoking is the most common cause of COPD. Around 80% of those who have COPD smoke or have smoked. About 150,000 Norwegians have COPD¹, and the incidence of COPD in Norway is estimated to be about 20,000 per year [1].

COPD includes narrowing of the airways, loss of elasticity in the alveoli (air sacs), gradually fewer alveoli (emphysema) and increased amount of mucus (bronchitis). In emphysema, the airway obstruction is caused by loss of lung tissue. The walls in the alveoli are damaged leading several alveoli to fuse together. Consequently, the surface area of the alveoli is reduced, impairing the ability to absorb oxygen. The reduced elasticity of the affected area also prevents the lung from effectively emptying the air, leading to hyperinflated areas that occupy space and prevent more healthy parts of the lung to function properly. The individual experiences this as wheezing in the early stages of disease development when physically active, and sometimes also when resting. More symptoms include shortness of breath with mild exertion, chronic cough and recurrent respiratory infections [2, 3].

Currently, there are no curative treatment options for individuals with emphysema. However, patients with emphysema that have asthma-like symptoms can be relieved with medication. Some patients also need oxygen therapy. Severe emphysema is sometimes treated with surgical lung volume reduction, and few patients with very severe emphysema are offered lung transplantation [2, 3].

The technology: the description and use

This section is copied directly from submitter's documentation package

The Zephyr® Valve treatment is indicated for patients suffering from severe or very severe heterogeneous or homogenous emphysema of the upper and/or lower lobe, identified by Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV_1) <45% and >15% predicted and

¹ <https://www.fhi.no/nyheter/2018/150-000-har-kols/>

a diagnosis of hyperinflation determined by body plethysmography (Residual Volume (RV) >175%), who are symptomatic despite optimal medical care. In addition, candidates should have little to no collateral ventilation between the target and ipsilateral lobes.

Zephyr® is a Class III implantable medical device according to Council Directive 93/42/EEC. The valve is a silicone, duckbill valve mounted in a nitinol, self-expanding retainer that is covered with a thin silicone membrane.

The device system consists of an implantable Zephyr® valve, a single use, disposable Endobronchial Loader System (ELS), and a single-patient use, disposable Zephyr® Endobronchial Delivery Catheter (EDC). The suitability of a patient for Zephyr® valve treatment is assessed by measuring the extent of the collateral ventilation (CV) in the targeted lobe. The assessment of collateral ventilation is usually performed by the quantitative lung computed tomography (QCY) analyzing using fissure integrity as a surrogate and physiologically with use of the CHARTIS Pulmonary Assessment System. CHARTIS system using the CHARTIS catheter airflow probe inserted endoscopically to measure airflow.

The technology: How does it work

This section is copied directly from submitter's documentation package

The Zephyr valve is implanted in the target lobe during a bronchoscopy procedure using a flexible delivery catheter that is guided to the targeted bronchus by inserting it through the working channel of a flexible bronchoscope. The aim is to block inspiratory airflow into a hyperinflated targeted lobe of the lung and allow trapped air to escape during exhalation. When reduction of trapped air is indicated, the Zephyr® Valve allows distal air to vent from the isolated lung segment during exhalation but does not allow refilling of this region during inhalation. With each respiratory cycle, the amount of air in the target lung segment is reduced (pneumoreduction).

The aim of implanting Zephyr® endobronchial valves is to achieve a reduction in lung volume by atelectasis (atelectasis is the collapse of the alveoli or part of the lung due to a lack of ventilation as a result of total or partial obstruction of a bronchus), allowing the other lobes of the lung to expand and thus improving lung function in the other less affected lung regions. The remaining lobes are able to expand more fully and the overall lung works more efficiently, with resultant improvement in overall lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema.

When the Zephyr® endobronchial valve is deployed in the target area, the retainer expands and is anchored in place against the bronchial wall utilizing radial force, similar to a stent. The valve protector portion of the retainer surrounds the valve to prevent distortion of the valve when in contact with the bronchial wall. Because the valve is protected and isolated within the retainer and away from the bronchial wall, the one-way valve is not hindered by variation in the airway such as mucus or

inflammation. The edges of the valve are attached to the inside of the retainer to prevent the valve from collapsing during high pressure changes, such as coughing. The silicone membrane covering the retainer creates a peripheral seal between the implant and the bronchial wall. The retainer keeps the silicone membrane in contact with the bronchial wall during inhalation, exhalation, and coughing.

The valve is closed during inspiration, preventing the entry of the inhaled air into the diseased, distended area. During exhalation, the one-way valve opens, and releases air trapped in the distended area, also allowing secretions to pass through. Once the air is evacuated, the volume of the target lobe decreases, inducing atelectasis. As a result, other healthy lobes can expand in volume and, in general, the lungs can function more efficiently. The inhaled air is redistributed to less diseased areas.

For the Zephyr Valve® treatment to be effective, the targeted lobe must be isolated from airflow, both from airflow through the airways and from possible collateral ventilation between lobes (i.e. ventilation of alveolar structures through passages or channels that bypass the normal airways). This is more common in emphysema patients than in healthy subjects. When the lobe is properly occluded and isolated from airflow, trapped air in the diseased lobe is able to escape only through the valves, resulting in reduced lung volume in the targeted lobe.

Regulatory status (CE-marking) and market access of the technology

Table 1 presents the international registrations of the Zephyr® Valve. The table is based on information from the submitter.

Description of the context of use

This section is copied directly from submitter’s documentation package

Patient selection is performed using the following diagnostic tools to assess the presence/absence of collateral ventilation:

1. The Stratx® Quantitative Lung CT Analysis provides, based on the CT scan of the patient, a non-invasive means to rule out patients with insufficient emphysema destruction and/or fissure completeness as this suggests too much collateral ventilation between lobes for the Zephyr® Valve procedure to be effective. In some cases, Stratx® can rule in a patient if the analysis shows 100% fissure completeness.
2. The Chartis® Pulmonary Assessment System: to confirm little or no collateral ventilation and appropriateness for the Zephyr® Valve procedure for otherwise eligible patients, a final physiological assessment with the Chartis® System is performed prior to the Zephyr® endobronchial valves placement.

Table 1: Regulatory status and international registration

Region/ country	Approval	Date	Indication
Europe*	CE mark	September 26 th , 2003**	The Zephyr® Valve is an implantable bronchial valve intended to control air-flow to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema and/or to reduce air leaks.
USA	PMA approval	June 29 th , 2018	The Pulmonx Zephyr® Endobronchial Valves are implantable bronchial valves indicated for the bronchoscopic treatment of adult patients with hyperinflation associated with severe emphysema in regions of the lung that have little to no collateral ventilation.
Australia	Therapeutic Good Certificate from TGA	October 12 th , 2009	The Zephyr® Valve is an implantable bronchial valve intended to control air-flow to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema and/or to reduce air leaks.
South Korea	Certificate from KFDA	June 12 th , 2012	The Zephyr® Valve is an implantable bronchial valve intended to control air-flow to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema and/or to reduce air leaks.
Brazil	ANVISA approval	August 16 th , 2010	The Zephyr® Valve is an implantable bronchial valve intended to control air-flow to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema and/or to reduce air leaks.
China	Certificate from SFDA and CFDA	February 17 th , 2015 December 17 th , 2013	

Abbreviations: CE: Conformité Européenne; PMA: Premarket Approval; TGA: Therapeutic Goods Administration; KFDA: Korean Food and Drug Administration; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; SFDA: State Food and Drug Administration; CFDA: China Food and Drug Administration

* European CE mark: Under the European Economic Area (EEA) Agreement, Norway has the same rights and obligations as other EU Member States with regard to requirements for medical devices.

** Despite earlier approvals (such as the CE mark in 2003), the Zephyr Valve was introduced commercially in these countries only after rigorous clinical trials had been conducted to demonstrate clinical benefit and safety and define proper patient selection criteria.

Literature search

Information about the search

According to information in the submission, the following databases were searched in April 2020: MEDLINE, EMBASE, Cochrane (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov. The search was meant to update a search from a NICE guideline from 2017 [4] using the following PICO:

P	People with emphysema (heterogeneous or homogeneous)
I	Endobronchial valves (EBV), Zephyr® valves, PulmonX Inc after assessment of collateral ventilation with Chartis® flow sensor and catheter
C	Sham procedure or standard care
O	FEV ₁ , SGRQ, 6MWD test, BODE Index, pneumothorax episodes, COPD exacerbations episodes and death (for all causes, for respiratory complications, for IHD)

Results from the search

According to information in the submission, the submitter identified one record from the NICE guideline whereas 50 additional records were retrieved from the updated search. 44 records were excluded after screening (n=41) or because studies await assessment (n=3). Seven records from five RCTs were included.

Ongoing studies

The submitter searched for ongoing studies. The LIBERATE study has estimated completion in February 2023, and TRANSFORM is completed with no additional results. An ongoing study, called Zephyr Valve Registry (ZEVr) was still recruiting on August 4, 2021. There is a post-market clinical evaluation of the Zephyr Valve 5.5-LP EBV that was enrolling by invitation in September 2021, but no results were found. Finally, there is the Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) Fissure Completion Prior to Zephyr® Endobronchial Valve Insertion (COVE) study which has estimated completion in December 2022.

Comments from NIPH on the search

The literature search included in the submission file was assessed by librarian Gunn Eva Næss and peer reviewed by librarian Elisabet Hafstad in October 2020. In brief, the search was too poorly documented to decide whether the search was of satisfactory quality, and hence Beate Kvist contacted the submitter for additional information regarding four main topics:

- The databases listed in Chapter 5.1.1 were not in accordance with the documented search strategy as shown in the appendix. In Chapter 5.1.1 it says that the search was conducted in Medline, in the appendix it says PubMed instead.
- The number of records (hits) found in each database was not reported, neither per search line nor per database. This is vital information when the librarian is going to test the database syntax and check for improvements.
- The search words mentioned in the PICO may differ from the words used in the search strategy in the appendix. What are the reason for this discrepancy?
- Chapter 5.1.1 in the submission refer to a NICE guideline from 2017, and it is stated that the search was based upon the PICO in the NICE guideline. It remains unclear to what extent the search performed in the submission is based on the search performed in the guideline.

The submitter responded to some of our questions, but not all issues were resolved:

- The syntax used in the searches in PubMed and Embase seems to contain errors. The submitter state they have searched in the interface of PubMed, but when we test the two first lines in a basic or advanced search we receive zero hits.
- We were able to replicate the search in Cochrane Library. Searching the same period as the one used in PubMed (01.01.2016 to 01.04.2020), we retrieved 258 hits from Cochrane alone. This is far more the 50 hits reported across all databases in the submission.

Taken together, the search in the submission file was poorly reported at best, presumably with important limitations. NIPH could not be confident that all relevant studies were identified and included in this STA, and we considered requiring more detailed documentation to proceed the STA submission. To help the process forward, however, NIPH decided to perform an independent scoping search for other systematic reviews. The search was performed in September 2021 and identified three relevant reviews [5-7]. We read the full texts, but these systematic reviews did not include any relevant primary studies apart from the five that we already had included. The scoping search was not exhaustive, and NIPH can still not guarantee that all relevant studies are identified and included. Based on information from the scoping search, however, NIPH found it reasonable to proceed with the STA submission.

Clinical effectiveness

Zephyr® valves system is produced by PulmonX. The treatment is indicated for patients with emphysema, which is a severe form of COPD (chronic obstructive pulmonary disease). The condition can either be heterogenous or homogenous with hyperinflation and must be symptomatic despite optimal medical treatment. In this section we present evidence on the clinical effectiveness of Zephyr® valves system in the treatment of emphysema.

Method

We used the documentation provided by the manufacturer. The manufacturer did not report whether they used independent screening and data extraction. We also used the risk of bias assessments provided by the manufacturer. The manufacturer did not use GRADE, but we have graded the evidence. One researcher did the GRADE assessments, and another person checked the assessments.

Outcomes and their importance

In line with the GRADE methodology, NIPH ranked outcomes by importance in collaboration with clinical experts:

- Critical outcomes:
 - Deaths and serious exacerbations (hospitalization and/or emergency room visits)
- Important but not critical
 - Moderate exacerbations, often defined as cures with systemic corticoids and/or antibiotics
 - Reduced pulmonary function: spirometry
 - Reduced health-related quality of life
 - Outcomes measuring activity or function
- Low importance for decision making
 - Mild exacerbations (increased use of bronchodilators and inhaled corticosteroids)

Some outcomes that were commonly reported in available studies were FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second), SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), 6MWD (6-minute walking distance test), and the BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity). These outcomes were defined as important.

Included randomized controlled trials (RCTs)

Five RCTs were identified by the manufacturer. The five studies included a total of 498 patients. There were 295 who received Zephyr®, 178 received standard treatment, and 25 received sham valve placement.

Four studies (STELVIO, IMPACT, TRANSFORM, LIBERATE) used the Chartis®- system for detecting collateral ventilation and selecting suitable patients. The studies compared patients using Zephyr® plus standard treatment with patients who received standard treatment only. The fifth study (BeLieVeR-HIFI) employed fissure integrity on CT (surrogate for collateral ventilation) for patient selection and compared Zephyr® valve plus standard treatment with standard treatment plus a sham bronchoscopy procedure. Two comparisons were examined:

- Comparisons 1: Zephyr® valve compared with standard treatment
- Comparisons 2: Zephyr® valve compared with a sham procedure

There were seven outcomes reported for the comparison Zephyr versus standard treatment, four continuous (FEV1, SGRQ, 6MWD test, BODE Index) and three dichotomous (pneumothorax episodes, COPD exacerbation episodes and death). For the comparison Zephyr versus sham valve placement, there were no reports for death, 6MWD or BODE-index.

Table 2. Overview of available randomized controlled trials

Study (acronym, ref.), design	Population	Intervention	Comparison
STELVIO [8] , Single center	Severe emphysema (homogenous and heterogenous) and absence of collateral ventilation confirmed by Chartis®. 34 patients received Zephyr® valves and 34 received std. treatment.	Chartis® assessment of CV and Zephyr® valves	Standard treatment
LIBERATE [9] , International multicenter	Severe heterogenous emphysema and with little or no collateral ventilation in the target lung confirmed by Chartis®. 128 patients received Zephyr® and 62 patients received std. treatment.	Chartis® assessment of CV and Zephyr® valves	Standard treatment
IMPACT [10] , International multicenter	Homogenous emphysema and absence of collateral ventilation confirmed by Chartis®. 43 patients received Zephyr® valves and 50 patients received standard treatment.	Chartis® assessment of CV and Zephyr® valves	Standard treatment
TRANSFORM [11] , International multicenter	Severe heterogenous emphysema and absence of collateral ventilation confirmed by Chartis®. 65 patients received Zephyr® valves and 32 patients received standard treatment.	Chartis® assessment of CV and Zephyr® valves	Standard treatment
BeLieVeR-HIFI [12] , Single specialist center	Heterogenous emphysema and intact interlobar fissures confirmed by CT scan. 25 patients received Zephyr® valves and 25 patients received sham valve placement.	CT scan assessment of complete fissures and Zephyr® valves	Sham procedure

Risk of bias for included studies

The submitter assessed the risk of bias using the Cochrane’s risk of bias tool (Figure 1). The tool consists of seven domains that may be associated with systematic bias in the studies’ and impair the internal validity of the study. Each domain is rated as low risk of bias (green +), unclear risk of bias (yellow ?), or high risk of bias (red -).

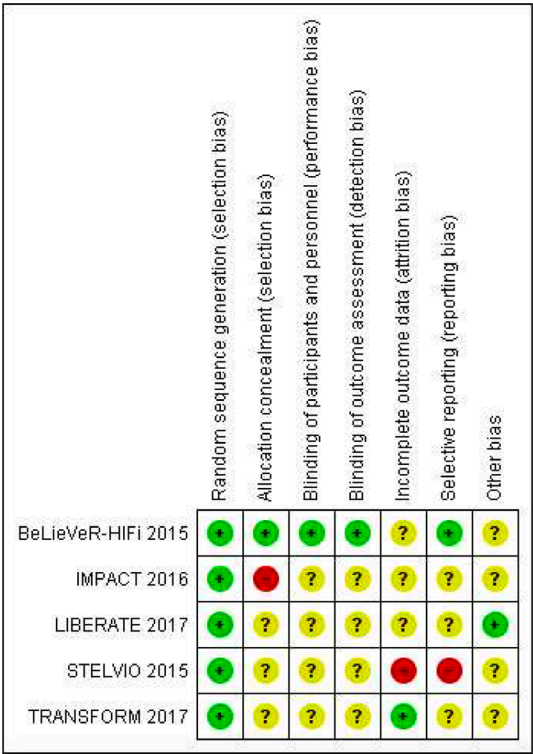


Figure 1. Risk of bias as assessed in the submitter’s documentation package

NIPH’s comments to risk of bias assessment

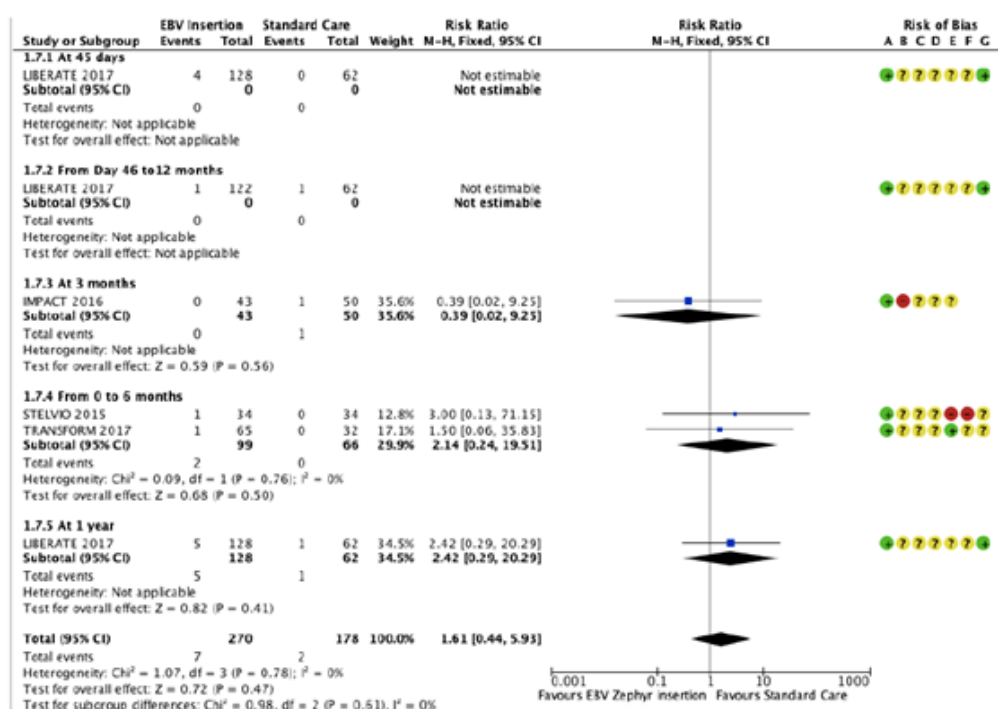
The risk of bias assessment graph is characterized by a high proportion of unclear ratings. This is unfortunate, as the risk of bias assessment is therefore inconclusive. Risk of bias assessments should ideally be performed at the outcome level, as the risk of bias can affect outcomes differently. For example, lack of blinding will inevitably be a more serious problem for outcomes based on subjective assessments than for objective outcomes such as mortality.

The high proportion of unclear ratings indicate that the assessors lack information to perform a complete assessment. This might have been different if the submitter had contacted the authors of the included trials, but the submitter did not report any contact with authors.

Effect of Zephyr versus standard care

Mortality

Four studies contributed data to the metaanalysis, but the analysis is based on only seven deaths (7/270 – 2.59%) in the Zephyr®-group and two (2/178 – 1.12%) in the standard treatment group. Pooled risk ratio was 1.61 (95% CI 0.44 to 5.93, Figure 2), but the quality of the evidence was rated as very low implying that no clear conclusions could be reached about Zephyr® valve treatment and the risk of all-cause death mortality.

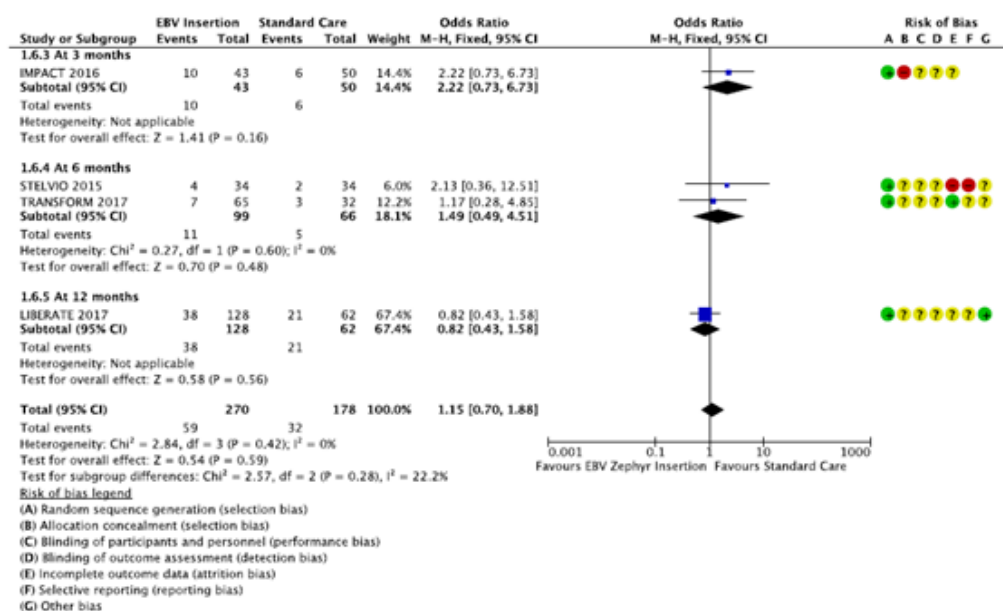


Meta-analysis 7: Mortality expressed in number of events and Risk Ratio

Figure 2. Meta-analysis of mortality. Figure from the submitter's documentation package.

Exacerbations

There may be little or no difference in the number of COPD exacerbations between Zephyr® and standard care (Figure 3). None of the studies found a significant difference, but the results of the meta-analysis are based on only 59 events in patients treated with Zephyr®. Hence, the results are uncertain with OR 1.15 a confidence interval ranging from 0.70 to 1.88.



Meta-analysis 6: COPD exacerbation episodes expressed in number of events and Odds Ratio

Figure 3. Meta-analysis of effect on exacerbation episodes of COPD. Illustration from the submitter's documentation package

FEV1

Figure 4 shows percent improvement in FEV₁ compared with baseline in the five RCTs. The minimal clinically important difference [MCID] was set to approximately 12% [13, 14]. All available studies showed improvements larger than the MCID.

A meta-analysis (Figure 5) showed that the Zephyr®-group had larger improvements in FEV₁ than the control group in all available trials. Studies included in the meta-analyses had different follow-up periods ranging from three to twelve months, but there was no serious heterogeneity in the results. The difference between the groups were 0.14 liters, with a 95 percent confidence interval ranging from 0.13 to 0.16 liters.

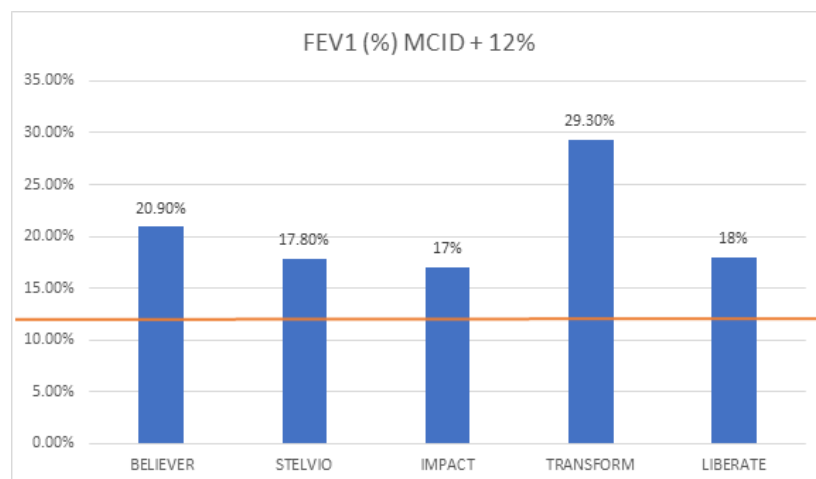


Figure 4. Percent improvement on FEV₁ compared with baseline in the five RCTs. Figure from the submitter's documentation package

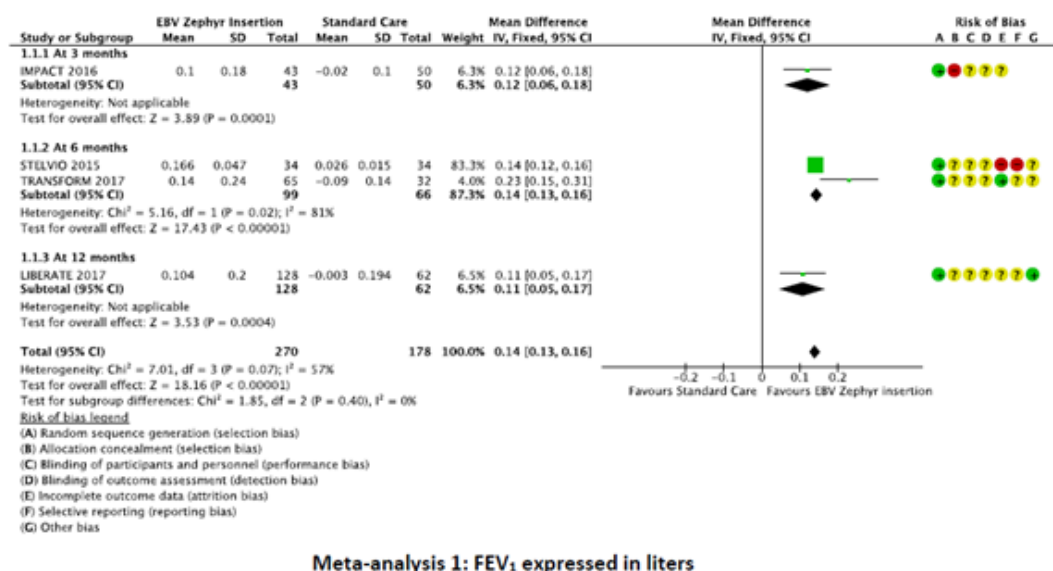
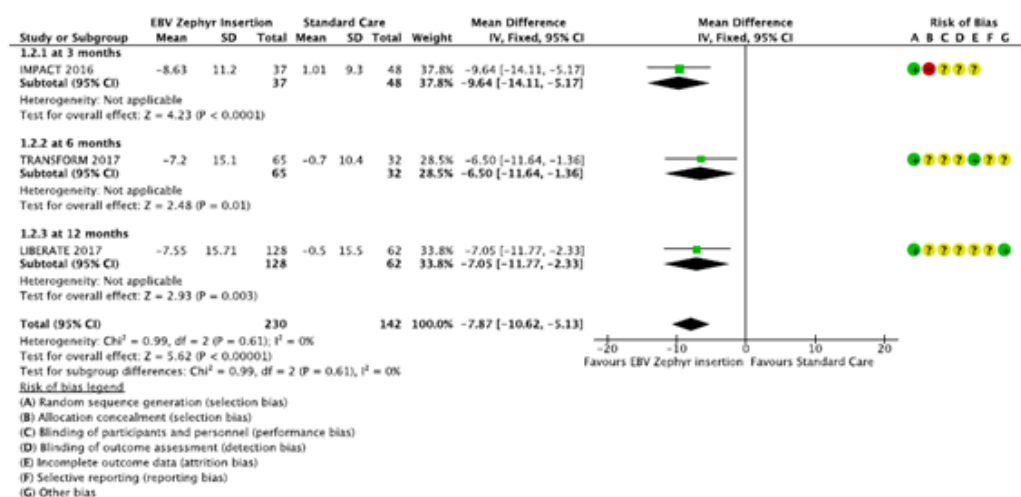


Figure 5. Meta-analysis of FEV₁. Illustration from the submitter's documentation package

St. Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

The Zephyr®-group showed more favorable scores on the St. Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ) than standard care. Follow-up ranged from three to twelve months, but the heterogeneity was small. The difference was almost 8 points in favour of Zephyr®, with a 95 percent confidence interval ranging from 5 to 11 points. In comparison, the minimal clinical important difference (MCID) is estimated to 4 points [13].

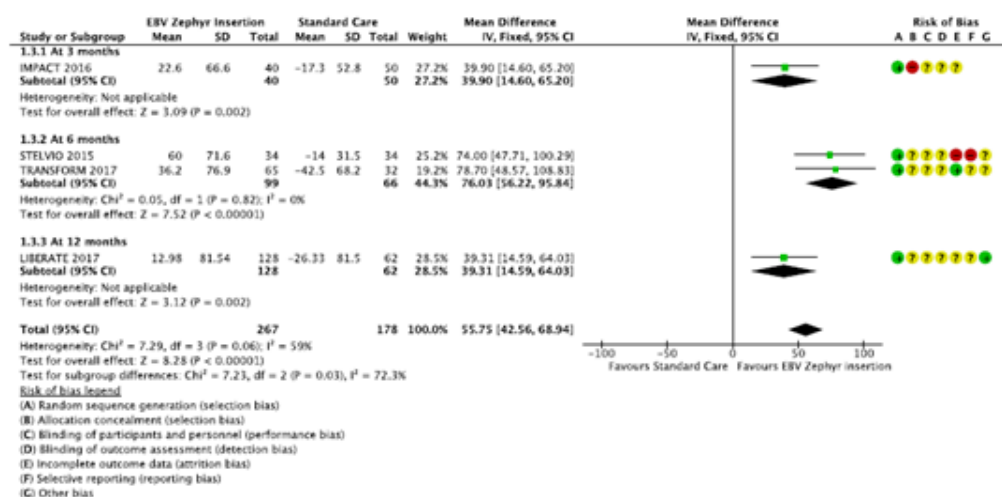


Meta-analysis 2: SGRQ score expressed in points

Figure 6. Meta-analysis of the effect on SGRQ-score. Illustration from the submitter's documentation package

Six minute walking distance (6MWD)

The meta-analysis in Figure 7 showed better 6-minute walking distance (6MWD) results in the Zephyr®-group than in control. Only the IMPACT study had 3 months follow-up. STELVIO and TRANSFORM had 6 months follow-up. The results were heterogenous across the studies, but the meta-analyses showed favourable outcomes following Zephyr®. Fixed-effect meta-analyses resulted in an MD of 55.75 metres (95% CI 42.56 to 68.94). Due to the heterogeneity, the random-effects model resulted in a somewhat broader confidence interval i.e. MD 57.00 metres (95% CI 36.33 to 77.67). For comparison, the minimal clinical important difference for 6MWD in people with severe COPD is estimated to be in the around 30 metres [15].

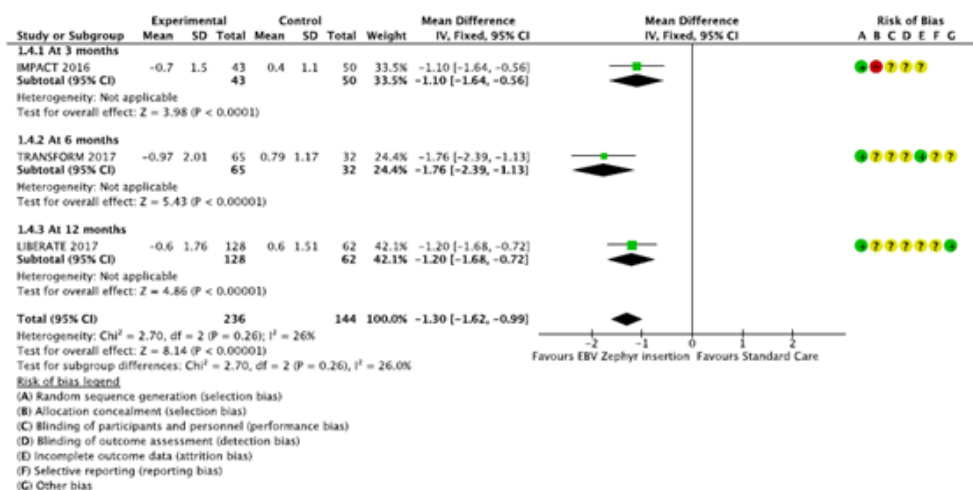


Meta-analysis 3: 6MWD test, expressed in meters

Figure 7. Meta-analysis of effect on 6MWD. Illustration from the submitter's documentation package

BODE index

Measurements of the BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity) were in favour of the Zephyr®-valve in all studies (Figure 8). The BODE-index generally ranges from zero to ten, and lower scores are better. Pooled estimate across all four studies showed that the BODE index was 1.30 point lower (95% CI -1.62 to -0.99) after Zephyr® than in the control group. For comparison, a change above one point has been taken as a clinical important difference in BODE for patients with severe emphysema [16].

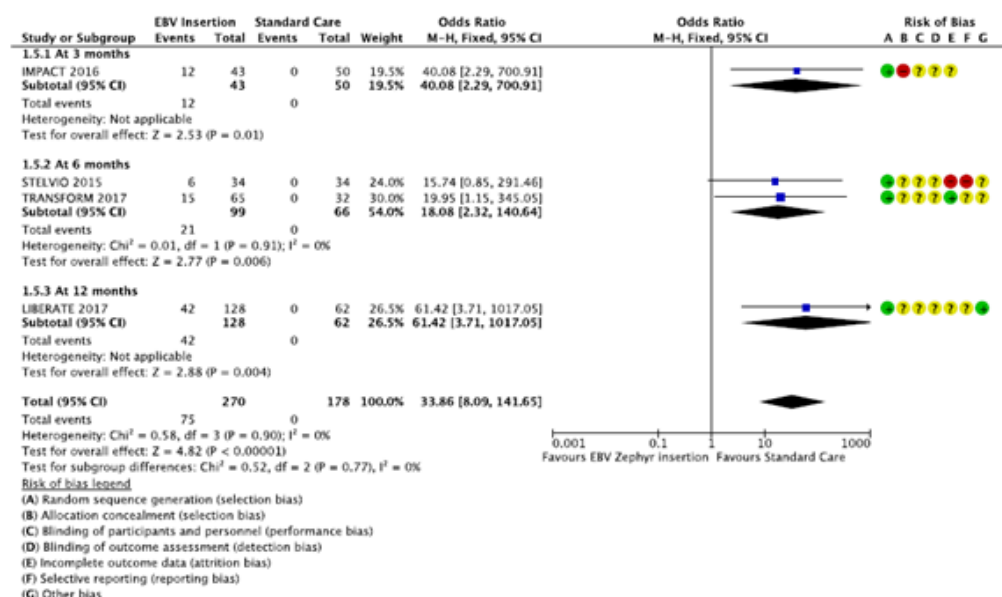


Meta-analysis 4: BODE Index expressed in points

Figure 8. Meta-analysis of effect on the BODE-index. Illustration from the submitter's documentation package

Pneumothorax

Figure 8 is a meta-analysis of pneumothorax and shows best results for standard treatment in all four studies with this outcome. Odds ratio for pneumothorax is 34, but the 95 percent confidence interval ranges from 8 to 142. Hence, the risk for pneumothorax is uncertain because the meta-analysis is based on only 75 events.



Meta-analysis 5: Pneumothorax rates expressed in numbers of events and Odds Ratio

Figure 9. Meta-analysis of effect on incidence of pneumothorax. Illustration from the submitter's documentation package

Effect of Zephyr versus sham

Results for this comparison are based on one small RCT (BeLieVeR-HIFI) with 50 participants. According to the GRADE assessments, we have very low confidence in all effect estimates reported in this study, mainly because of concerns regarding risk of bias and very serious imprecision (few participants and very wide confidence intervals).

Assessment of certainty of the evidence

The GRADE approach (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) is a system to evaluate the overall quality of the body of evidence from a systematic review and to produce Summary of Findings tables to present the evidence to decision makers. Systematic reviewers can use GRADE to move from the results of the systematic review to make conclusions and to present the evidence. As a prolongation of the GRADE assessments, we have adhered to standardized statements for reporting effects as suggested by Cochrane [17].

NIPH used GRADE for assessing the quality of the documentation on the most important outcomes (Tables 3-4). Table 3 is a summary of findings table (SoF-table) for the comparison Zephyr versus standard treatment, and Table 4 is a SoF-table for the comparison Zephyr versus sham treatment.

The four studies included in Table 3 compare Zephyr® versus standard care. An additional trial with 50 patients (**BeLieVeR-HIFI**) compared Zephyr versus a sham procedure (Table 4). Response to treatment was assessed at 3 months. Our confidence in the results ranged from moderate to very low for Zephyr versus standard care. All results were graded as very low for Zephyr versus sham.

Zephyr valve versus standard treatment

Table 3 Summary of findings for Zephyr® compared to standard treatment. Certainty of evidence assessed by NIPH.

Patient or population: COPD						
Setting: Hospital						
Intervention: Zephyr® valve						
Comparison: standard treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Ne of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with standard treatment	Risk with Zephyr® valve				
Death follow up: range 45 days to 12 months	11 per 1 000	18 per 1 000 (5 to 67)	RR 1.61 (0.44 to 5.93)	448 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW _{a,c}	
COPD Exacerbations follow up: range 3 months to 12 months	180 per 1 000	201 per 1 000 (133 to 292)	OR 1.15 (0.70 to 1.88)	448 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW _{a,e}	
Pneumothorax follow up: range 3 months to 12 months	0 per 1 000 (0 to 20)	253 per 1 000 (202 to 309)	OR 33.86 (8.09 to 141.65)	448 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW _{a,d}	Risk with Zephyr (95% CI) computed from meta-analyses in Figure 9
FEV1 follow up: range 3 months to 12 months		MD 0.14 higher (0.13 higher to 0.16 higher)	-	448 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _a	
Change in 6MWD follow up: range 3 months to 12 months		MD 55.75 higher (42.56 higher to 68.94 higher)	-	445 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW _{a,b}	
SGRQ follow up: range 3 months to 12 months		MD 7.87 lower (10.62 lower to 5.13 lower)	-	372 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _a	
BODE Index follow up: range 3 months to 12 months		MD 1.3 lower (1.62 lower to 0.99 lower)	-	380 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _a	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Many unclear risk of bias assessments. b. I-square is high. c. Downgraded two for wide CI. d. Few events. e. Downgraded one for wide CI.

Zephyr® valve versus sham

Table 4 Summary of findings for Zephyr® compared to sham treatment. Certainty of evidence assessed by NIPH.

Zephyr® valve compared to sham for COPD

Patient or population: COPD
Setting: Hospital
Intervention: Zephyr® valve
Comparison: sham valve placement

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with sham	Risk with Zephyr® valve			
Death - not reported			-	-	-
No with exacerbation follow-up: mean 3 months	800 per 1 000	448 per 1 000 (448 to 912)	RR 0.56 (0.56 to 1.14)	50 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
No with Pneumothorax follow-up: mean 3 months	40 per 1 000	80 per 1 000 (8 to 827)	RR 2.00 (0.19 to 20.67)	50 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
6MWD - not reported	-	-	-	-	-
No with >15% improvement in FEV1 (FEV1) follow-up: mean 3 months	42 per 1 000	391 per 1 000 (54 to 1 000)	RR 9.39 (1.29 to 68.38)	47 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}
No with 4-point reduction in SGRQ follow-up: mean 3 months	458 per 1 000	477 per 1 000 (261 to 880)	RR 1.04 (0.57 to 1.92)	47 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b,c}
BODE index - not reported	-	-	-	-	-

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- a. Incomplete outcome data and other bias.
- b. Wide CIs and low n
- c. Effect size ranges from positive to negative.

Health economic evaluation

METHOD

Methods for evaluating submitted cost-effectiveness models

The primary objectives of health economic modelling are to provide a mechanism to determine the relative cost-effectiveness of the specified health intervention(s) compared to standard treatment using the best available evidence, and to assess the most important sources of uncertainty surrounding the results. To make comparisons across different treatment modalities and multiple health outcomes, economic models typically measure health outcomes in terms of quality-adjusted life years (QALYs), a variable designed to capture both life extension and health improvement. QALYs, by definition, take on a value of 1 for perfect health and 0 at death. The output of a cost-effectiveness model is expressed as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which can be thought of as the extra cost of obtaining an extra life-year in perfect health. The ICER is defined as:

$$\frac{Cost_{Intervention} - Cost_{Comparator}}{QALY_{Intervention} - QALY_{Comparator}}$$

There is no single correct way to build economic models estimating the cost-effectiveness of a specific health intervention. Modelling requires consulting with clinical experts to gain understanding of expected disease progression, and to determine relevant treatment population, comparators, health outcomes and adverse events connected to treatment. This information informs the basic model structure and determines which clinical effect data is most important to retrieve in the systematic literature search. Once the model structure is in place, systematic searches and evidence grading are used to provide the most reliable risk information for the model, but also to collect relevant cost and quality of life data that is needed for cost-effectiveness calculations.

A model is rarely meant to capture every potential detail of the treatment landscape; rather the goal is to include sufficient details to provide a realistic view of the most significant pathways in disease progression, given the research question(s) one is trying to answer. Evaluation of health economic model is primarily about determining whether the choices made by the submitter regarding model structure and treatment comparator are reasonable; whether baseline epidemiological data reflect the population in which the analysis is being performed; whether the clinical effect data used in

the model have adequate quality; whether resource use and costs reflect the conditions of the healthcare system in question; whether there has been sufficient sensitivity and scenario analyses to determine the degree and sources of uncertainty in the model results; and whether the model displays external and internal validity. Checklists are available to help researchers systematically examine these issues.

We proceed by first describing the health economic model used in the manufacture’s submission and the results generated by the model. We then provide our evaluation of the model, focusing on the following issues: model structure, choice of model parameters, use of appropriate sensitivity and/or scenario analyses to examine the extent of uncertainty in model results, and relevance of the model for the Norwegian context.

Previously published cost-effectiveness analyses

The submitter described two previously published cost-effectiveness analyses of Zephyr® valve compared to standard care, Pietzsch et al. [18] and Hartman et al [19]. The latter presented somewhat more cost-effective results than the former (Table 5).

Table 5: Submitted published cost-effectiveness analyses

Publication	Population	Comparison	ICER
Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: A model-based projection based on the VENT study,	58% Male, Mean age 62	Zephyr® valve vs. Standard care	5-year time horizon, discounted ICER: €46,322 per QALY gained
			10-year time horizon, discounted ICER: €25,142 per QALY gained
Germany [18]			
Cost-effectiveness of endobronchial valve treatments in patients with severe emphysema compared to standard medical care,	N: 40 (Female/men: 26/14) Mean age 59	EBV vs. Standard Care	6-month time horizon, discounted ICER: €205,129 per QALY gained
			5-year time horizon, discounted ICER: €39,000 per QALY gained
			10-year time horizon, discounted ICER: €21,500 per QALY gained
Netherlands [19]			

ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio; QALY: Quality Adjusted Life Years; EBV: Endobronchial Valve

Population, intervention, and comparator in the cost-effectiveness model

The submitted population, intervention, and comparator

The submitter used the same patient characteristics as found in the Liberate trial , which was a multicenter randomized controlled trial in the United States to evaluate the effectiveness and safety of Zephyr® in patients with heterogenous emphysema and little to no collateral ventilation. Patients were followed for twelve months, and their age ranged from 40 to 75 years. The primary outcome was percentage of patients with post-bronchodilator FEV₁ improvement from baseline of greater than or equal to 15%.

The intervention and comparator were taken from the cost-effectiveness analysis compiled by Hartman et al. [19]. Hartman et al. incorporated the same intervention and comparator as found in the STELVIO trial [8] which was supported by a grant from the Netherlands Organization for Health Research and Development and the economic evaluation was part of the original trial.

In the submitted model, the starting age of the hypothetical cohort was assumed to be 65-years old. A total of 1000 patients were included in each treatment arm. A thousand patients of the treatment arm were screened with the Chartis System, and patients likely to benefit from the treatment (i.e., no collateral ventilation) received Zephyr® valve insertion. The other 1000 patients were not screened and received standard care.

Norwegian Institute of Public Health assessment of the submitted population, intervention, and comparator

The population used in the cost-effectiveness model was based on a U.S. population and the age ranged from 40–75 years old. Based on feedback from our clinical experts, this range includes the start age of severe emphysema in Norway which is around 65 years. The submitted intervention and comparator are in line with our predicted PICO.

Model structure

The submitted model structure

The submitter adapted a model from a published cost-effectiveness analysis [19]. The submitted model was based on a Markov model with weekly cycles built in Microsoft Excel and assessed lifetime health outcomes and economic consequences of Zephyr® valve (EBV: Endobronchial valve) compared with standard care in patients with severe emphysema. A 10-year time horizon was used, and a 3-year scenario analysis was reported. The discount rate in the submitted model was 4% for both costs and QALYs.

The submitted model included two arms: A Zephyr® valve arm and a standard care arm. In the first step the submitted model assigned patients with severe emphysema to either Zephyr® valve or standard care. In the second step the individuals enter the Markov part of the model. The model determines changes in GOLD stages of the

individuals in every cycle by assigning probabilities to maintaining the current health status, becoming worse and progressing to the next GOLD stage based on the treatment arm (control or EBV). At each cycle of the GOLD stage, patients would follow the adjusted mortality for the relevant GOLD stage [21] and an age adjusted background mortality for the remaining survivors in Norway (for decision life-time of 10-years) [22] (Figure 10). The incidence of pneumothorax events was not reflected in the model's structure, but rather included as a cost added to total cost calculations.

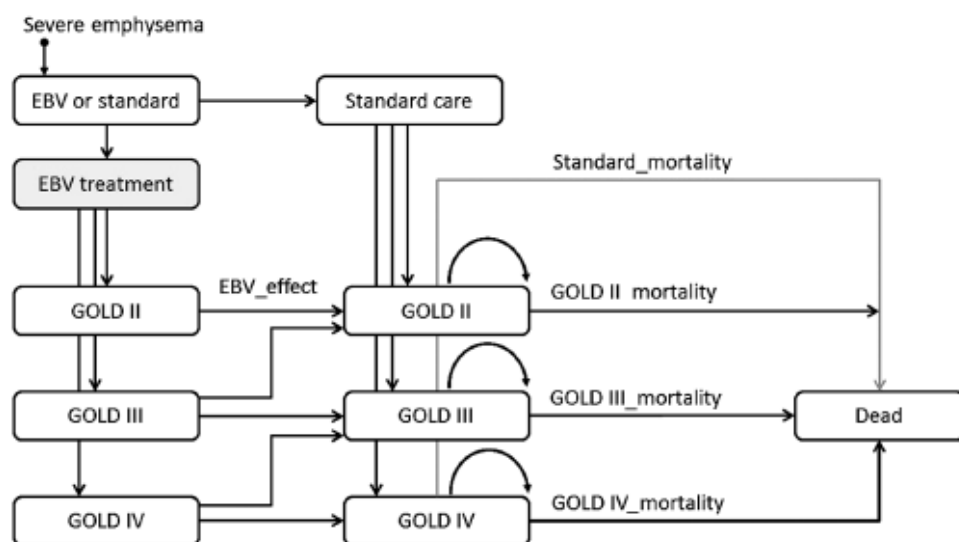


Figure 10: Submitted Markov model structure under long-term evaluation. Taken from Hartman et al. [19]

Markov Health States

Health states in the Markov model were defined by the GOLD classification system. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) introduced a classification system of COPD based on exacerbation history, symptom burden and airflow limitation. It is used to guide treatment and assess individual risk of hospitalisation

GOLD I: - Mild, FEV-1 $\geq 80\%$. Patients may have no symptoms but may experience shortness of breath while walking fast at the ground level or during a slight incline.

GOLD II: Moderate, FEV-1 50-79%. Patients may need to stop after a few minutes of walking at the ground level to catch breath.

GOLD III: Severe, FEV-1 30-49%. Patients may be too short of breath while performing simple tasks such as dressing and may find it difficult to leave the house.

GOLD IV: Very Severe, FEV-1 $\leq 30\%$. Patients may have heart or lung failure; this can make it difficult for patients to catch breath while resting. This can be categorized as End stage COPD. Exacerbations are also reported to happen in Stages II to IV.

NIPH assessment of the submitted model structure

Other cost-effectiveness analyses of treatment strategies related to COPD have looked at different health status, such as “Mild COPD”, “Moderate COPD”, “Severe COPD”, “Very severe COPD” and “Dead” as an alternative to different GOLD stages [18]. These models were based on GOLD restaging at 12 months and then followed natural history of COPD. Our clinical expert recommended using FEV1 in combination with quality of life, exacerbation, mortality, and cardiovascular comorbidity as indicators for categorization, instead of different GOLD stages. However, for this single technology assessment, we accept the structure of the submitted model.

NIPH find that some structural assumptions are worth highlighting. First, transition probabilities and treatment effect are assumed to be constant after 12 months. This might over-estimate the treatment effect given that the longest follow-up period in all studies included in the review was 12 months. There is a lack of published evidence on the treatment effect being constant over time in contrast with the outcomes in the control group. We believe, the lack of evidence should be taken into consideration when considering the impact of treatment over long time periods.

The intervention is applied to a starting cohort of patients aged 65, whereas a subgroup analysis of older patients treated with EBV could have provided meaningful insights on the cost-effectiveness. Studies have reported a higher rate of pneumothorax for EBV procedures and leading to rapid loss of volume in the targeted lobe [25]. Furthermore, EBV therapy has been demonstrated to show more benefits in patients with heterogeneous disease [25]. Finally, the impact of complications and comorbidities on EBV's treatment effect cannot be yet reflected in the form of a QALY which adds to the overall uncertainty of the true effect of Zephyr® valves and impacts on cost-effectiveness estimates over extended time horizon.

Model parameters

Submitted clinical efficacy data

The submitted Markov model was populated with a hypothetical cohort of 1000 patients with severe emphysema (40% females) in each treatment arm across GOLD stages starting at 65-year-old. Forty percent of the patients were assumed to be in GOLD stage 3 and 60% in GOLD stage 4. The assumption may be based on the allocation criterion in the STELVIO trial [8] (32% patients in GOLD stage 3 and 68% patients in GOLD stage 4).

The transitions between the GOLD stages were modelled according to the short-term data from the LIBERATE trial [9] from 1.5- 6 months and 6 months to one year. The transition probabilities were converted from months to weeks using the rates to probability method. After one year the transition probabilities were assumed to be constant for a period of ten years, based on six months to one-year weekly probabilities. However, as the data from LIBERATE provided no information on transition probabilities

for GOLD stage 2 to 3 or 4 (for baseline to 45 days), the submitter assumed these to be the same as 1.5 – 6 months. The weekly probabilities were adjusted according to the mortality per GOLD stage (see Table 6) and age-based background mortality in Norway. Figure 11 and Figure 12 present the Markov trace for standard care and EVB, respectively for a 10-year time horizon.

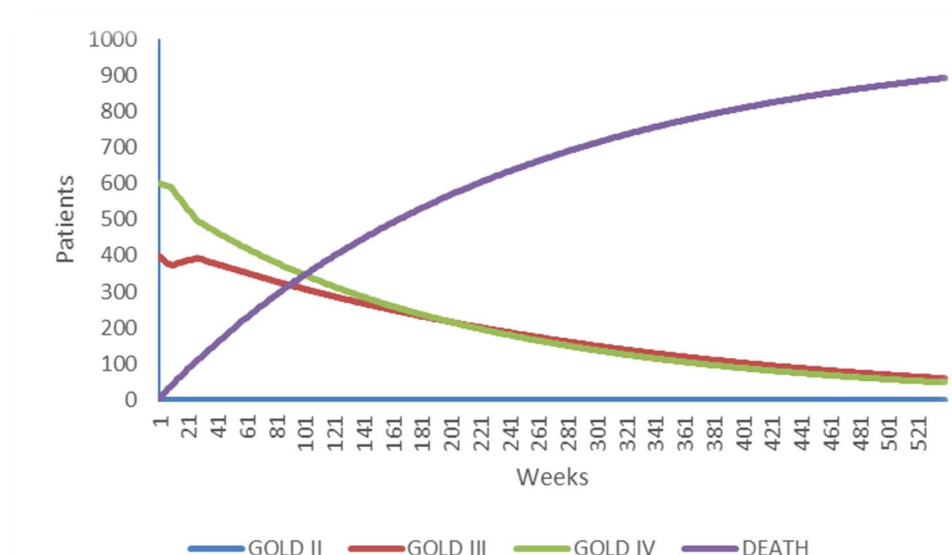


Figure 11: Markov Trace: Standard care

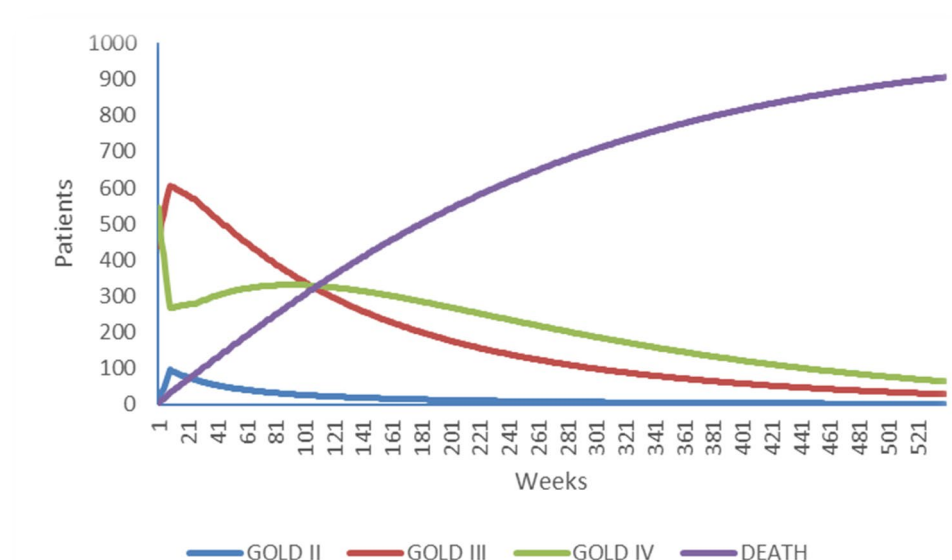


Figure 12. Markov Trace for Endobronchial Valve

Table 6: Expected mortality rates for different GOLD stages

Mortality	Standard care	EBV	Source
GOLD II	0.001/week	0.001/week	Afonso et al.
GOLD III	0.002/week	0.002/week	Afonso et al.
GOLD IV	0.006/week	0.006/week	Afonso et al.

The submitted model only included pneumothorax as a complication or adverse event. The submitter considered 28 pneumothorax episodes per 100 patients occurring in the intervention arm, and 0 in the standard care arm. This was based on the occurrence of the pneumothorax episodes in the included RCTs, hence, assumed 20 episodes to have taken place in the first three days after Zephyr® valve insertion. The remaining eight episodes of pneumothorax in the intervention arm were assumed to have occurred between day four and the end of the 12-month follow-up period. The included complication was charged as a weekly cost to the model based on the number of patients surviving between 0-12 months. Other complications were excluded in the submitted model, because the meta-analysis did not show any significant difference in their occurrence after Zephyr® valve insertion or during standard care.

Submitted cost data

The presented costs are procedure costs as well as adverse events costs for the compared alternatives. There was no association between health states (GOLD stages) and costs, rather these were associated with the time from treatment with Zephyr® as 0-6 months, 7-12 months and 12 months onwards after Zephyr®.

All costs in EURO were converted to NOK at an exchange rate of €10.6932/ NOK as on October 8th, 2020 (1NOK = €0.0935171). Weekly costs were calculated from baseline to 6 months, 7- 12 months, and 12 months onwards. In-addition the submitted cost data included the choice of appropriate NCRP codes for chest X-rays based on the submitter's evaluation.

Table 7: Cost Data

Activity	Unit costs	Quantity	Total
Cost of Standard care			
Screening			
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	1.00	€ 261.31
CT scan (NCRP code SSC0AD tariff CT2 represents 40% of costs; multiplied by 2,5)	€ 63.36	1.00	€ 63.36
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	4.00	€ 1 045.24
Total cost of standard care before any intervention			€ 1 369.91
Cost of EBV			
Hospitalization (days)	€ 865.46	3.00	€ 2 596.38
Chartis assessment	██████	1.00	██████
CT scan	€ 63.36	1.00	€ 63.36
Zephyr valves	██████	4.00	██████
Anaesthetist (hours)	€ 77.90	1.00	€ 77.90
Pneumologist (hours)	€ 62.28	1.00	€ 62.28
Nurse (hours)	€ 30.86	1.00	€ 30.86
ELS Charger and EDC catheter	██████	1.00	██████
Surgery room (hour)	€ 1 340.79	1.00	€ 1 340.79
Chest x-ray (NCRP code SSC0AA RG Thorax tariff RG1 represents 40% of costs; multiplied by 2,5)	€ 3.79	2.00	€ 7.58
Complications during index hospitalization- per patient			
Pneumothorax episodes during post procedure (5 hospital days + 30 min. pneumologist)	€ 4 377.72	0.20	€ 875.54
Re bronchoscopy with valve removal (DRG 88)	€ 3 739.75	0.12	€ 448.77
Re bronchoscopy with valve repositioning: cost of valve placement with the cost for 1 valve.	██████	0.10	██████
Complications during 1- year fu			
Polyclinical consultation for COPD 1-year follow up	€ 261.31	4.00	€ 1 045.24
Pneumothorax during follow up (DRG 95)	€ 5 264.83	0.08	€ 421.19
Total cost EBV insertion			██████

Table 8. EBV 6-month period and weekly costs

Activity	Unit costs	Quantity	Total
Cost of EBV – costs 0-6 months			
Pneumothorax episodes during post procedure (5 hospital days + 30 min. pneumologist)	€ 4 377.72	0.20	€ 875.54
Re bronchoscopy with valve removal (DRG 88)	€ 3 739.75	0.06	€ 224.39
Re bronchoscopy with valve repositioning: cost of valve placement with the cost for 1 valve.		0.05	
Polyclinical consultation for COPD 1-year fu	€ 261.31	2.00	€ 522.62
Pneumothorax during fu (DRG 95)	€ 5 264.83	0.04	€ 210.59
Total 0-6 months			€ 2 164.45
Weekly costs 0-6 months			
Cost of EBV – costs 7-12 months			
Re bronchoscopy with valve removal (DRG 88)	€ 3 739.75	0.06	€ 224.39
Re bronchoscopy with valve repositioning: cost of valve placement with the cost for 1 valve.		0.05	
Polyclinical consultation for COPD 1-year fu	€ 261.31	2.00	€ 522.62
Pneumothorax during fu (DRG 95)	€ 5 264.83	0.04	€ 210.59
Total 7- 12 months			
Weekly costs 7- 12 months			
Cost of EBV –12 months and onwards			
Polyclinical consultation for COPD	€ 261,31	4.00	€ 1 045.24
Weekly cost 12 months and onwards			€ 20.10

Table 9. Standard care 6-month period and weekly costs

Activity	Unit costs	Quantity	Total
Cost of Standard care: 0-6 months			
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	1.00	€ 261.31
CT scan	€ 63.36	1.00	€ 63.36
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	2.00	€ 522.62
Total 0-6 months			€ 847.29
Weekly costs 0-6 months			€ 32.59
Cost of standard care: 7-12 months			
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	2.00	€ 522.62
Weekly cost 7-12 months			€ 20.10
Cost of standard care: 12 months and onwards			
Polyclinical consultation for COPD	€ 261.31	4.00	€ 1 045.24
Weekly cost 12 months and onwards			€ 20.10

A detailed overview of costs was provided in the submitter's report. We only present a summary of the most imperative assumptions below.

Zephyr valve insertion and medical costs

Zephyr valve insertion procedure took an average of 60 minutes and the resource use costs of (anesthetist, pneumologist, nurse, surgery room) were estimated from the Salary Expert Compensation Data in Oslo [26]. The average hourly costs of health personel were calculated from Salary expert Comission, 2020 and also adjusted for Covid-19 impact. Furthermore, the cost of the EBV was based on four valves per patient based on STELVIO trial [8] and included cost of follow-up and pneumothorax episodes.

The submitter was not able to find the cost for an operation room in Norway and instead used UK estimates [27]. However, the cost of hospital stay in Norway was derived from WHO choice estimates of cost for inpatient and outpatient health service delivery [28] and estimated to be three days (Table 7).

Further medical costs such as chest X rays were calculated based on the NCRP code SSC0AA (these were taken at 4 and 24 hours after the intervention). The reimbursement tariff for category RG1 represents about 40% of the resource costs and has therefore been multiplied by 2.5 to obtain the total costs. Valve removal costs were based on the DRG88 tariff (Kroniske obstruktive lungesykdommer (KOLS))[29]. In the case of a valve repositioning or replacement (involving the use of a new valve), the calculated cost for valve placement (with only 1 Zephyr® valve, no Chartis assessment and no CT scan) was used. For the frequencies of valve removal or replacement a weighted average method was used to compute the average frequency per 100 patients across LIBERATE [9], STELVIO [8], IMPACT [10] AND TRANSFORM [11] (Table 10).

Table 10. Occurrence of Zephyr valves removal, repositioning and replacement

Study	LIBERATE	STELVIO	IMPACT	TRANSFORM	Total	Weighted average per 100 patients
No. patients receiving EBV in trial	128	34	43	54	270	/
Event						
Valve removal	17	5	5	5	32	12
Valve repositioning/ replacement	19	4	3	1	27	10

Adverse events and complications

As mentioned above, the submitter only included the cost of pneumothorax treatment since meta-analyses did not show a significant difference in the occurrence of other complications such as COPD exacerbations. In addition, death-related costs were also excluded on the basis of not significant difference between both treatment arms.

Submitted Health Related Quality of Life (HRQoL) data

The submitter presented utility data derived from St. George's Respiratory Questionnaire (SQRQ), the 6-minute walking test (6MWD test) and Quality Adjusted Life Years (QALY) based on the Preference-based measure EuroQol5-Dimension's questionnaire (EQ5D). HRQoL data was taken from the STELVIO trial [8]. Utility estimates were time dependent and not estimated according to the relevant GOLD stage.

Table 11. Utility data found in submission based on the STELVIO trial

Utility scores	Standard Care	Zephyr®	Source
EQ5D 0 month	0.66	0.63	STELVIO trial
EQ5D 1 month	0.72	0.75	STELVIO trial
EQ5D 6 months	0.67	0.75	STELVIO trial
EQ5D 12 months	0.66	0.77	STELVIO trial + extrapolated

EBV: Endobronchial Valve; EQ5D: EuroQol5-Dimensions; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

NIPH assessment of the submitted model parameters

Efficacy data

In the submitted model the transitions between three GOLD stages (2, 3 and 4) were based on short term data from the Liberate study. Baseline transition probabilities in the Liberate trial were reported for 1.5- 6 months and 6-12 months for control and intervention group [9]. These were then converted to weekly transitions by the submitter. Moreover, the model assumed the treatment benefits to accrue over the remaining 9.5 years by applying transition probabilities for 6 months onwards. In contrast, no transition between GOLD stages were assumed in earlier models and patients could only leave their GOLD stage based on the disease mortality for the subsequent 9.5 years.

Based on feedback from our Norwegian clinical experts, this seemed realistic for the Norwegian setting, as patients are “getting worse” after six months (excluding mortality). As clinical experts considered the ten-year time horizon to be too long for patients with severe emphysema, the submitter provided a 3-year and 10-year comparative analysis.

The submitted economic model, adjusted for mortality between the control and intervention group. Therefore, the mortality was not significantly different in both arms compared to earlier submissions from the submitter. Of note, the meta-analyses included by the submitter did not show significant differences in mortality rates between EBV and standard care.

Cost data

The submitter presented only direct costs from a hospital perspective. We believe the approach to be appropriate overall, and cost estimates were in accordance with existing projections in the Norwegian setting. However, an extended health care perspective may have been useful to consider the relevant patient cost and social cost for the medical staff between the standard of care and intervention. We considered the use of Norwegian DRGs being a good strategy to improve the model’s transferability. However, as DRGs specific to COPD are available, these should preferably have been used to a larger extent to keep cost estimates consistent across the model. Similarly, the choice regarding the appropriate NCRP codes for chest X rays to capture the actual cost across the Norwegian healthcare providers. Furthermore, we found potential limitations in terms of excluding exacerbation costs at each GOLD stage. This was argued as being less relevant based on data, however, other relevant models for EBV [18] have demonstrated impact of clinical events like exacerbation for patients in different GOLD stages.

An estimation of costs according to GOLD stages would have better reflected the impact of severity of disease on overall resource use. Moreover, we consider various costs to be underestimated. On one hand, the intervention’s specialist hourly salaries (i.e., anaesthesiologist, pneumologist, nursing) seem not to include their societal component which represents approximately 1.25 of the nominal salary [30]. On the other hand, the use of the RG1 tariff to estimate the X-ray service cost might be too low as the cost

of this service in the private sector is around 850 NOK [31]. The use of the RG5 tariff might have been more accurate for the estimation of this cost [32]. Finally, operation room costs were taken from the UK which might pose some limitations in terms of transferability to the Norwegian setting. The cost assumptions were therefore tested in the sensitivity analysis to assess the extent of variation and effects on the cost effectiveness.

Utility data

The submitter presented health-related quality of life (HRQoL) utility values derived from SQRQ, 6MWD test and EQ5D. The latter is considered appropriate for cost-utility analyses. However, utility values were time dependent, and they did not reflect the actual health state of individuals according to GOLD stages. This creates uncertainty around the degree to which the utility values accurately capture the effect of the compared interventions. We believe that the estimation of utility values based on disease severity (i.e., GOLD stage) would have been more informative about the true effect of both treatment alternatives.

Adverse events:

Adverse events such as exacerbations were excluded from the model since the meta-analysis did not show any significant difference in rates of exacerbations between the treatment groups. This assumption influences estimated costs and EBV's effect on quality of life. The presence of exacerbations would not only impact costs, but also patients' quality of life as these adverse events require hospitalisation. We consider exacerbations to be an important input for the model, and its inclusion should be considered for future decision making.

Mortality

Based on the network meta-analyses submitted as part of the documentation, the model does not show significant difference in mortality between the intervention and standard care. Mortality was reduced by 1% and 2% points in the EBV arm when compared to standard care over 1 and 10 years, respectively. Comparing these results with the mortality estimates of a German study, it was found that mortality for year 1 was reported to be 2.7% and 2.8% for EBV and control, respectively [18]. The cumulative mortality in the model over 10 years had a relative risk of 0.99, slightly favouring the intervention. Therefore, in a longer time horizon the change in mortality was not significantly different from the comparator. However, the results of mortality should be considered prudently due to the limitation of the model in adjusting EBV's mortality for these to be consistent with the evidence of the meta-analysis. This variation in mortality can be explained by a methodological constraint of the model in which only GOLD stage mortality rates were applied to the correspondent GOLD stage transition probability. Thus, the use of a relative risk ratio (CI, 95%) for mortality in the EBV arm that reflected the treatment effect when applied to a given GOLD stage, in accordance with the meta-analysis, would have been useful to avoid favouring the intervention to some degree and capture the uncertainty found in the meta-analysis. Nevertheless, the mortality in the intervention arm increased over time and was not found to affect the outcomes.

Prevalence

We tested the GOLD stage wise prevalence of the Zephyr model against the 12-month GOLD staging from the VENT subgroup data [18]. The comparison was performed to test the predictive validity of the current model with an earlier model using the VENT trial. The current model had assumed a hypothetical cohort at stage 2, whereas subgroup VENT was based on actual clinical data observed during the 1-year. Hence, the current model applied the therapy effectiveness beyond 1-year, the comparison in Table 12 provides the estimated differences between group-wise staging for 12-months.

Table 12. VENT subgroup data vs Zephyr model

Gold Stage	EBV subgroup-VENT	EBV Zephyr	Control subgroup-VENT	Control Zephyr
Stage 2	13.5%*	7%	0%*	0%
Stage 3	51.4%*	58%	44.4%*	37%
Stage 4	35.1%*	33.6%	55.6%*	56.2%

*These estimates are mentioned in Pietzsch et al. [18]

The difference in prevalence might be the result of using the study population of the LIBERATE trial [9] in the submitted model to elicit weekly transition probabilities. However, there might be some overestimation of the treatment effect of Zephyr compared to the VENT study given the higher prevalence of patients in GOLD stage 3 than in GOLD stage 4 in the submitted model. We suggest that clinical experts provide some input for the estimated effect of EBV treatment in decreasing disease progression (GOLD stage 3 to 4) after 6 months. Moreover, we predict these transition probabilities to impact the ICER significantly for 3-years and 10-years onwards.

In addition, the difference in GOLD stage prevalence may also be the result of assuming there were no transitions between GOLD stages after 6 months in Hartman et al. [19], but the model accrues therapy benefits over time. This assumption might be replaced by following the natural history of COPD for long term outcomes after 12 months as presented in Pietzsch et al. [18]. This approach could provide better disease staging from actual clinical data considering disease progression in EBV to emphysematous tissue in neighbouring lobes [18]. Whether the loss is accelerated, or diminishing is unknown due to lack of long-term data.

Revised assumptions

Efficacy data

After our feedback, the submitter replaced the original population in the model for that in the LIBERATE trial which includes patients from 40-75 years [9]. This adjustment improves the transferability of the model to the Norwegian setting and aligns with the starting age of 65 years for severe emphysema, according to our clinical experts.

The treatment effect was assumed to be constant after 12 months despite data on long-term effect not being available in the literature yet. This assumption must be

considered carefully and accounted for when using the submitter's model in decision making. We consider that shortening the perspective into a 3-year period may be a good solution. Otherwise, the uncertainty could have been explored by developing alternative scenarios to the 10-year perspective. For instance, an optimistic scenario (with constant effect over time), a realistic scenario (with effect reducing over time), and a pessimistic scenario (with "0" or rapidly diminishing effect over time).

Mortality estimates in the submitter's model were assumed the same for both EBV and standard care. This assumption was justified by the meta-analyses submitted as part of the documentation. However, the interpretation of these should be made with caution since there might be implications for EBV real effect as a relative risk for mortality was not included in the model.

Cost

According to the submitted model, we consider that assumptions made around cost calculations might have resulted in conservative cost estimates. For instance, including only follow-up costs from year 2 to 10, might underestimate overall costs in the model. Additional costs could be assumed in a 10-year scenario such as costs related to complications, valve replacement, repositioning or removal of the valves due to granulation tissue with a likelihood of a lung volume reduction as a surgical alternative for a proportion of patients [33].

HRQoL

We consider that presenting QALYs per GOLD stage instead of per time period (i.e. weekly QALYs) would have improved the model's predictability of the true effect of EBV on disease progression or management of severe emphysema.

Moreover, the inclusion of QALYs decrement related to pneumothorax or other complications would have been useful to reflect the impact of this adverse event in patients' health and in elucidating the real benefit of EBV treatment. This would not be possible for the current version of the model as the authors have argued that QALYs are already adjusted for the effect of pneumothorax and an addition of a "pneumothorax QALY" may lead to double counting. We could not identify whether all patients have given data for HRQoL values which makes it more difficult to elicit a specific QALY for pneumothorax events.

Budget impact analysis

Budget impact analysis can be defined as an assessment of the financial consequences of adopting a new intervention at a population level. In other words, budget impact is the total incremental cost (additional costs) of introduction of an intervention versus non-introduction (i.e., the total expenditure of inserting the new method minus the total costs of not doing so).

According to the submitted documentation, there are about 350 patients per year estimated to be candidates for endoscopic lung volume reduction with Zephyr® valves in

Norway, and they assume a percentage increase in the annual uptake of Zephyr® from 5% to 25% over 5 years. The clinical experts we have consulted consider this number of possible candidates to be inflated and estimate that only 25 Norwegian patients will be candidates for treatment with Zephyr® each year.

We estimated the budgetary consequences of Zephyr® valve treatment in a 5- year time horizon using the annual uptake increase assumed by the submitter and the initial cohort of 25 patients who may be candidates to Zephyr® treatment according to clinical experts' opinion.

Severity considerations - Absolute shortfall (AS)

We calculated absolute shortfall (AS) based on projections about life expectancies from the health economic model. Calculation of AS has been described in more detail in the submission guideline for pharmaceutical reimbursements of the Norwegian Medicines Agency, which is based on the white paper on priority setting, and a Norwegian life table and age adjusted health related quality of life information from a general Swedish population [35]. Absolute shortfall is defined as the difference in quality adjusted life expectancies at age (A) without the disease (QALYsA), and prognosis with the disease with current standard care (PA):

$$AS = QALYsA - PA$$

In the calculations, undiscounted numbers for QALYsA and PA are used.

Expected value of perfect information (EVPI)

We estimated the EVPI for a range of thresholds. The EVPI can be defined as the maximum amount decision makers are willing to pay for having perfect information about all factors that influence which treatment choice is preferred. Thus, EVPI is the value of removing all uncertainty from a cost- effectiveness analysis [36]. EVPI is calculated as the difference in the monetary value of health gains associated with a decision based on available information and the health gains associated with a decision based on perfect information. The EVPI formula is defined as the average of the maximum net benefits (i.e. the expected net benefit using perfect information), minus the maximum of the average expected net benefits across all treatment strategies (i.e. the expected net benefit using current information) [36].

$$EVPI = \text{Mean}\theta[\text{Max}T(\text{NB})] - \text{Max}T[\text{Mean}\theta(\text{NB})]$$

Where NB is the net benefit for parameters θ for all treatment strategies T .

RESULTS

Cost-effectiveness

Submitted base-case cost-effectiveness

The submitter calculated that total costs in a 10-year perspective, including interven-
tion costs, complication costs and further consultation costs, were ██████ for Zephyr®
valve treatment and €4,031,120 for standard care. The submitter estimated that the to-
tal QALY gain for patients treated with Zephyr® valve was 2,727 QALYs and 2,354
QALYs for patients treated by standard care. The total life years (LYs) gained with
Zephyr® valve treatment were 3,638 and 3,567 with standard care. Considering these
numbers, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was ██████ per QALY/ pa-
tient and ██████ per life year gained/patient based on the submitted base-case model
(Table 13). In addition, costs and effects in a 3-year perspective were calculated and re-
sults are presented in Table 14.

Table 13: Cost- effectiveness results -10-year perspective for total population.

Parameter	Zephyr®	Standard Care	Δ
Costs (€)	██████	4,031,120	██████
LYs	3,638	3,567	71
QALYs	2,727	2,354	373
ICER LYs	██████		
ICER QALYs	██████		

Note: Δ= incremental

Table 14: Cost- effectiveness results -3-year perspective for total population.

Parameter	Zephyr®	Standard Care	Δ
Costs (€)	██████	2,467,846	██████
LYs	2,147	2,072	75
QALYs	1,579	1,367	212
ICER LYs	██████		
ICER QALYs	██████		

Note: Δ= incremental

Revised cost-effectiveness and scenario results

Costs and effects were calculated for a total assumed population of 1000 patients. The
costs and effects correspond to the cumulative costs and effects for the overall time
considering a 3-year and 10-year perspective.

The ICER in the submitted model for a 10-year period ██████ as those presented in the
Dutch and German settings where ICERs for the same time period were slightly larger
than €20,000. The higher ICER in the submitted model may be the result of higher
health care costs in the Norwegian setting and the use of a weekly QALY instead of a
QALY defined by GOLD stage or patient’s actual health state. This was the case in

Pietzsch [18] where QALYs were assigned based on disease stage and the presence of exacerbations. This improved the quality of effect measurements and was translated into higher QALY estimates which reduced the final ICER results (€25,142/ QALY). Moreover, the submitter assumed Zephyr's treatment effect to be constant over 10 years. This assumption may have had an impact on effect estimates and potentially affected the final ICER.

Furthermore, the difference in costs between Zephyr and standard care was mainly due to the cost of therapy whereas the difference in LY gained was due to slight differences in survival based on GOLD Stage (i.e., the model did not assume change in mortality due to the treatment but applied GOLD stage specific mortality to transition probabilities). As a result, at 3 years, █████ of patients receiving Zephyr were alive compared to 50.5% in patients receiving standard care.

Severity considerations- Absolute shortfall (AS) results

The AS was calculated based on undiscounted quality of life projections from the health economic model. The remaining QALYs for a 65-year-old individual (QALYs A =16.3) were used given that this was the starting age of the model's cohort. The prognosis with the current standard care (PA) was 2.4 QALYs based on calculations from the submitted model. The AS was 13.9 which places disease severity in group 4 according to the STA guidelines [35].

Sensitivity analyses

The submitter performed one-way and probabilistic sensitivity analyses to explore the uncertainty surrounding model parameters. As expected, the ICER was most sensitive to changes in the QALY > 12 months parameter due to the lack of clinical data to inform the model beyond a 12-month period. The results of the probabilistic sensitivity analysis showed that EBV therapy would be cost-effective for threshold values above approximately █████ and █████ for the 10- and 3- year perspective, respectively (Figure 16). We performed a two- way sensitivity analysis in addition to explore the ICER sensitivity to changes in both QALY > 12 months and transition probability of GOLD stage 3 to 4 and 4 to 3 after 6 months.

In one-way sensitivity analysis, the ICER was most sensitive to variation in the QALY >12 estimate, resulting in ICER predictions from ██████ to ██████ /QALY. Furthermore, both QALY estimates for 6 and 12 months showed to contribute to uncertainty surrounding the ICER. Variation of other variables did not significantly affect the ICER (Figure 13).

Tornado diagram

0 € €

QALY - >12

QALY - 0-6

QALY - 6-12

CTPI_III2IV

CTPI_IV2III

mortality rate GOLD III, weekly

mortality rate GOLD IV, weekly

Average weekly cost 12 months onwards

Average weekly cost baseline to 6 months

mortality rate GOLD II, weekly

Average weekly cost 6 to 12 months

Low value

High value

The purpose of two-way sensitivity analysis was to explore the impact of worsening or improvement of lung function on the ICER. We tested different scenarios with pessimistic and optimistic assumptions around GOLD stage transitions and QALY values. As any decrease in lung function is associated with both the rate of change in patient's health state and the associated QALY for the specific health state. We highlighted the transition probability of GOLD stage 4 to 3 (i.e., improvement in lung function) and GOLD stage 3 to 4 (i.e., worsening of lung function) as the most imperative variables effecting lung function. Transition probabilities between GOLD stages were varied independently due to their correlation and to ensure the economic consistency of assuming other things constant. The QALY>12 months estimates for EBV were not varied for high values to avoid overestimation of a favourable treatment effect and due to the existing uncertainty around QALY values.

The results of the two-way sensitivity analysis demonstrated that the ICER was more sensitive to changes in QALY >12 months (EBV) following a decrease in the probability of transitioning from GOLD stage 4 to 3 (i.e., diminishing treatment effect after 6 months with a reduction in QALYs) (Table 15a and 15c). The results were more sensitive between the 3- and 10-year period following a decrease in QALY>12 months. Moreover, the pessimistic assumption of a decrease in the treatment effect, reflected in the probability of transitioning from GOLD stage 3 to 4, proved to be more sensitive on the ICER compared to GOLD stage 4 to 3 (Table 15b and 15d). Hence, if we were to assume an optimistic scenario where there is an improvement in lung function with EBV,

the ICER ranged from █████ to █████ for the 10-year period and █████ to █████ for the 3-year period (assuming QALY>12 months are constant as base case values of 0.77). In contrast, for a pessimistic scenario with a significant reduction in the treatment effect for EBV after 12 months, the ICER ranged from █████ to █████ for the 10-year and █████ to █████ for the 3-year time horizon, assuming a constant QALY value of 0.77 (Table 15b and 15d). Lastly, the ICER was found to be highly sensitive to changes in the QALY EBV >12 months. We consider that this is the result of the uncertainty surrounding this parameter. For a 10-year period, when the QALY EBV >12 months is 0.71 and there are no patients transitioning from GOLD stage 4 to 3, the ICER was █████; when the QALY EBV >12 months is 0.71 and the probability of transitioning from GOLD stage 3 to 4 is at its highest, the ICER was █████

Table 15 a: Multivariate sensitivity analysis for QALY and GOLD stage 4 to 3 Transition probability greater than 6 months for Zephyr for a 10-year time horizon.

	QALY EBV>12 months				
	0.77	0.76	0.73	0.72	0.71
Gold Stage 4 to 3 (Transition Probability > 6 months)	ICER (€)				
0.085	█████	█████	█████	█████	█████
0.043	█████	█████	█████	█████	█████
0.030	█████	█████	█████	█████	█████
0.023	█████	█████	█████	█████	█████
0.017	█████	█████	█████	█████	█████
0.013	█████	█████	█████	█████	█████
0.010	█████	█████	█████	█████	█████
0.007	█████	█████	█████	█████	█████
0.004	█████	█████	█████	█████	█████
0.002	█████	█████	█████	█████	█████
0.001	█████	█████	█████	█████	█████
0.0002	█████	█████	█████	█████	█████
0	█████	█████	█████	█████	█████

Note: If the treatment effect diminished substantially after 6 months, the ICER would be more sensitive to decrement in QALY after 12 months. **Bold:** Base case values. Transition probabilities are based on weeks.

Table 15 b: Multivariate sensitivity analysis for QALY and GOLD stage 3 to 4 Transition probability greater than 6 months for Zephyr for a 10-year time horizon.

	QALY EBV>12 months				
	0.77	0.76	0.73	0.72	0.71
Gold Stage 3 to 4 (Transition Probability > 6 months)	ICER (€)				
0.002					
0.006					
0.010					
0.011					
0.012					
0.013					
0.014					
0.015					
0.016					
0.017					

Note: If the treatment effect diminished substantially after 6 months, the ICER would be more sensitive to decrement in QALY after 12 months. **Bold:** Base case values. Transition probabilities are based on weeks.

Table 15 c: Multivariate sensitivity analysis for QALY and GOLD stage 4 to 3 Transition probability greater than 6 months for Zephyr for a 3-year time horizon.

	QALY EBV>12 months				
	0.77	0.76	0.73	0.72	0.71
Gold Stage 4 to 3 (Transition Probability > 6 months)	ICER (€)				
0.085					
0.043					
0.030					
0.023					
0.017					
0.013					
0.010					
0.007					
0.004					
0.002					
0.001					
0.0002					
0					

Note: If the treatment effect diminished substantially after 6 months, the ICER would be more sensitive to decrement in QALY after 12 months. **Bold:** Base case values. Transition probabilities are based on weeks.

Table 15 d: Multivariate sensitivity analysis for QALY and GOLD stage 3 to 4 Transition probability greater than 6 months for Zephyr for a 3-year time horizon.

	QALY EBV>12 months				
	0.77	0.76	0.73	0.72	0.71
Gold Stage 3 to 4 (Transition Probability > 6 months)	ICER (€)				
0.002					
0.006					
0.01					
0.011					
0.012					
0.013					
0.014					
0.015					
0.016					
0.017					

Note: If the treatment effect diminished substantially after 6 months, the ICER would be more sensitive to decrement in QALY after 12 months. **Bold:** Base case values. Transition probabilities are based on week.

Probability sensitivity analysis

The cumulative cost-effectiveness probabilities were adjusted to ensure that the number of probabilistic simulations with ICERs below a given threshold were considered relevant and that overestimations of cost-effectiveness were avoided. For instance, the model’s probabilistic simulations included iterations where Zephyr intervention was dominated, and these were not included in the calculation of the cost- effectiveness acceptability curve. Thus, we found this approach to be a potential source of overestimation of Zephyr cost-effectiveness.

Once adjusted, the probability of Zephyr being cost-effective did not reach 100% at the maximum threshold of €1,300,000 in cost- effectiveness acceptability curves. This situation was the same for both 3- and 10- year time periods. In a 10-year perspective, Zephyr has a higher probability of being cost- effective at lower thresholds of €0-20,000. However, for threshold values greater than €100,000 the probability of cost-effectiveness for 3- and 10-years periods were almost similar and increased with higher threshold values (Table 16). However, at higher threshold the 3-year perspective yields greater probability of cost-effectiveness compared with the 10-year perspective. The cost-effectiveness acceptability curves and frontiers were calculated for a range of thresholds in addition to the original manuscript (see Figures 14-18)

Table 16: 3-and 10-year cost-effectiveness probability for different thresholds

Threshold	Cumulative *		Adjusted	
€	3-year	10-year	3-year	10-year
0				
20000				
50000				
100000				
150000				
200000				
250000				
300000				
350000				
400000				
1300000				

*Cumulative approach does not consider the probability of CE for standard care.

Figure 14: Cumulative cost-effectiveness acceptability curves for 3 and 10 years

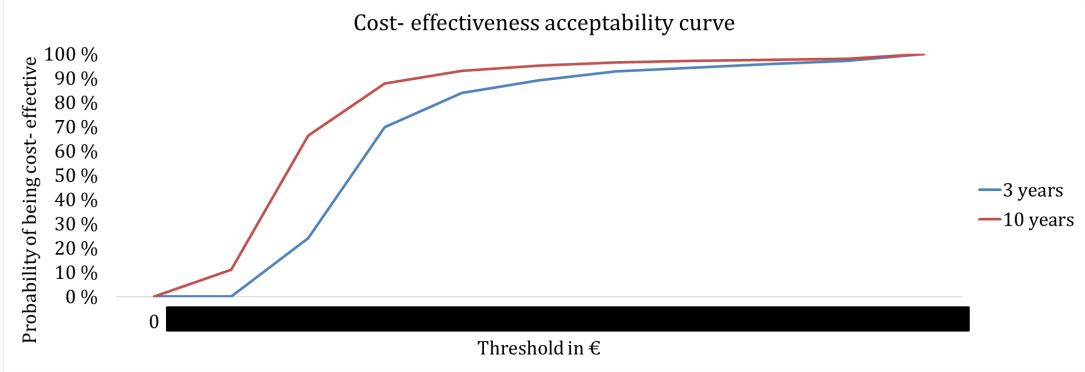


Figure 15: Adjusted cost- effectiveness acceptability curves for 3 and 10 years

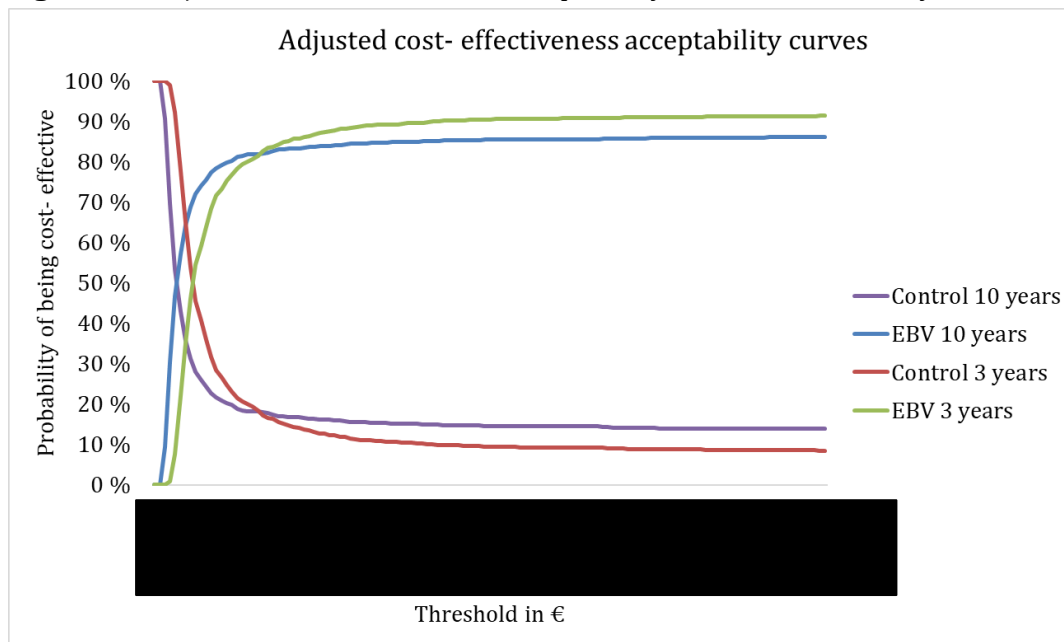


Figure 16: Adjusted cost-effectiveness acceptability frontier for 3 and 10 years

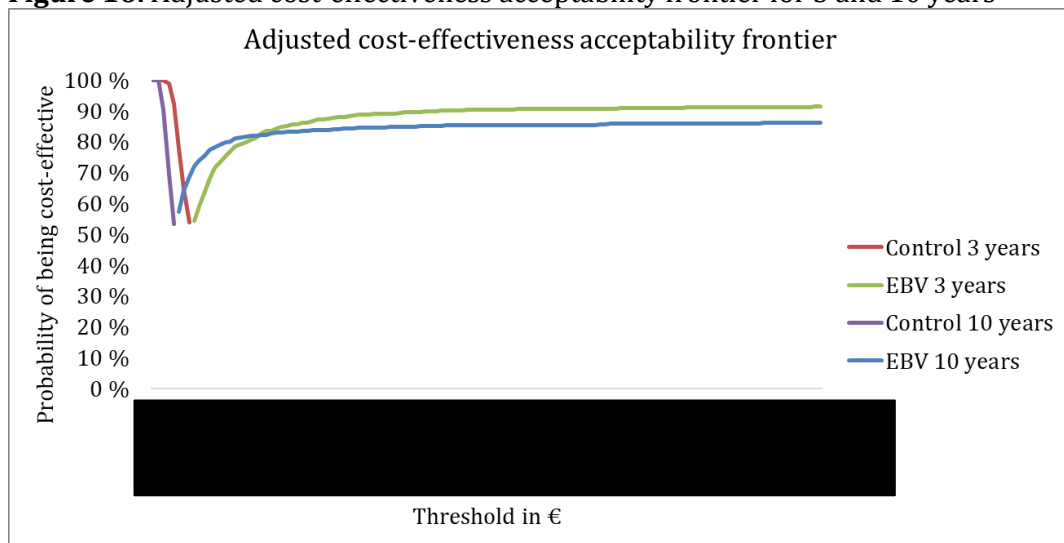


Figure 17: ICER plane for 3 years

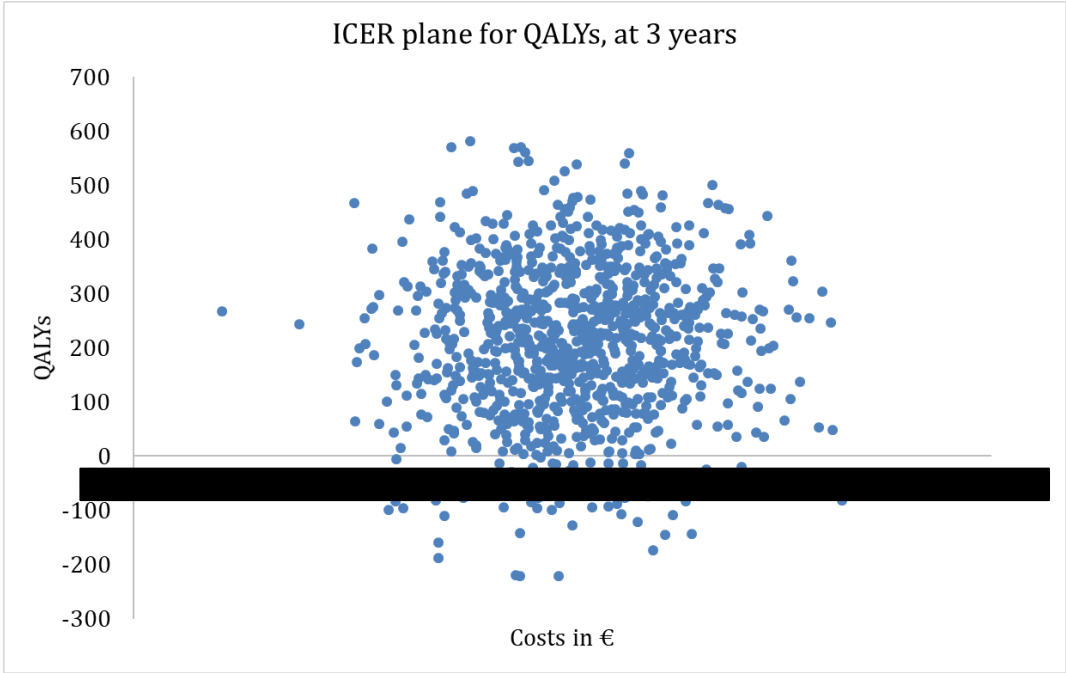
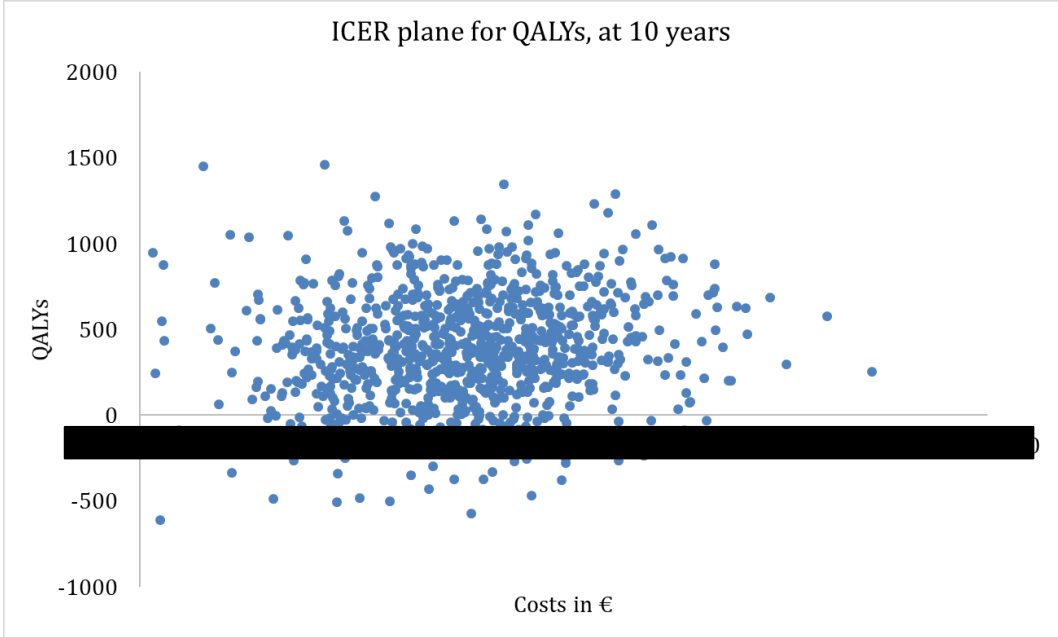


Figure 18: ICER plane for 10 years



Budget impact analysis

Submitted budget impact analysis

Budgetary consequences of the introduction of Zephyr® valve treatment were calculated as Zephyr® total costs of selection, insertion and follow up minus total costs of standard care and follow up. Calculations are based on 1-year treatment costs since the meta-analyses did not demonstrate differences in complications and health care resource use during the following years. Table 17 shows costs per patient for the first year of treatment for both Zephyr® and standard care as well as the additional or incremental costs for the introduction of Zephyr®.

Table 17: First- year costs of treatment and Zephyr® introduction per patient

Treatment	First year costs/patient (€)
Zephyr ®	
Standard	1,463
Additional cost for the introduction of Zephyr®	

Based on experts’ opinion, we estimated a target population of 25 patients with stage III-IV COPD who are candidates for treatment per year in Norway. The submitter estimated annual percentage increases of the targeted population candidate to Zephyr® treatment. We used this annual increase to estimate the number of patients who would be candidates to Zephyr® treatment starting with 25 patients in year 0 (Table 18). The budget impact was calculated as the incremental cumulative costs for the total number of patients treated.

Table 18: The submitted budget impact

Year	% uptake increase	Population treated	Budget impact (€)
0	-	25	
1	5%	26	
2	10%	29	
3	15%	33	
4	20%	40	
5	25%	50	
Cumulative budget impact over 5 years			

Norwegian Institute of Public Health assessment of the submitted budget impact

The submitter initially overestimated the number of patients who may be potential candidates for Zephyr® treatment. However, we consider that the submitted percentage increase in uptake of Zephyr® was suitable for our recalculations. After adjusting the initial targeted population, we believe that this analysis sufficiently reflects the budgetary consequences of adopting Zephyr® in Norway. Nevertheless, we consider taking into consideration the costs of complications, such as exacerbations, in cost calculations for both Zephyr® and standard care. Although not significant in the meta-analyses submitted as part of the documentation, the incidence of COPD exacerbations demands considerably more resource use and different costs are expected to accrue over time. Therefore, we consider that budgetary consequences could include complications and not only 1-year costs to explore the real impact of adopting Zephyr® in the Norwegian setting.

Expected value of perfect information (EVPI) results

We estimated the EVPI for a range of thresholds in the current study. Figure 19 shows the population EVPI for the total number of patients considered in the model (for all relevant parameters) across a range of WTP thresholds.

At a threshold of [REDACTED] the population EVPI was estimated to be €5 million for a 10-year period (i.e., the cost for perfect information should not exceed €5 million to be considered worthwhile), whereas the population EVPI for a 3-year period was estimated to be €0.8 million. The EVPI was sensitive to a threshold value between [REDACTED] for a 10-year period and between [REDACTED] - [REDACTED] for a 3-year period. In addition, the population EVPI for the 10-year period was higher compared to that for the 3-year period at all thresholds, indicating higher value of information for the former. At higher thresholds the population EVPI increases significantly indicating a higher cost for an incorrect decision. The 10-year period has a higher cost for an incorrect decision compared to the 3-year period (Figure 19).

The results of expected value of partial perfect information (EVPPI) for the most imperative variables are presented in Figure 20. The results found that expected value of information was highest for QALY>12 months for both standard care and EBV groups. Moreover, the EVPPI for the transition probability from GOLD stage 4 to 3 (for both EBV and SC groups) also exhibited an added value for further research due to the uncertainty surrounding the mean values.

Figure 19: Population EVPI for 3 and 10 years

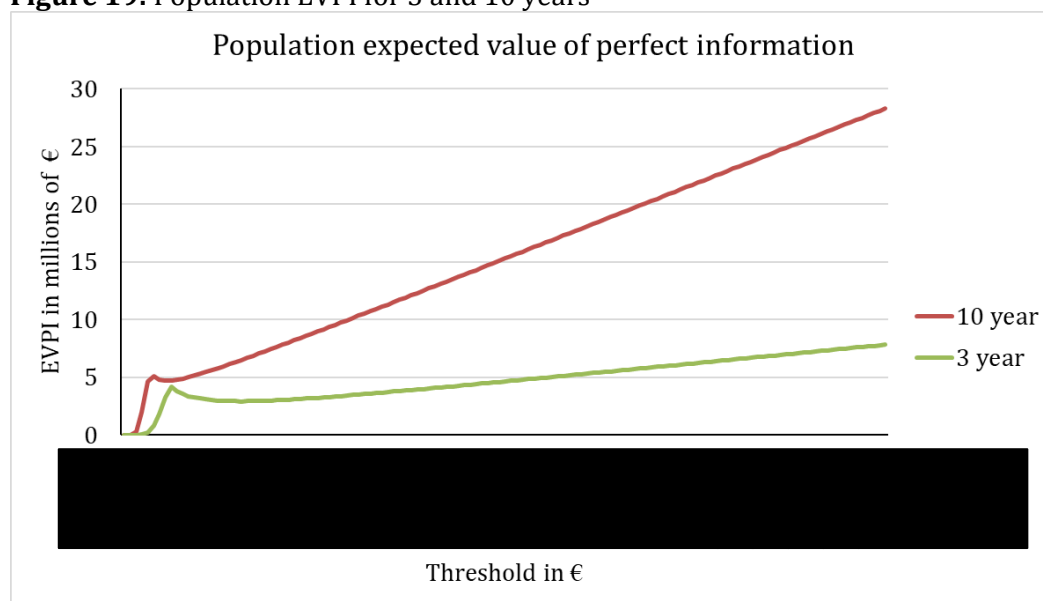
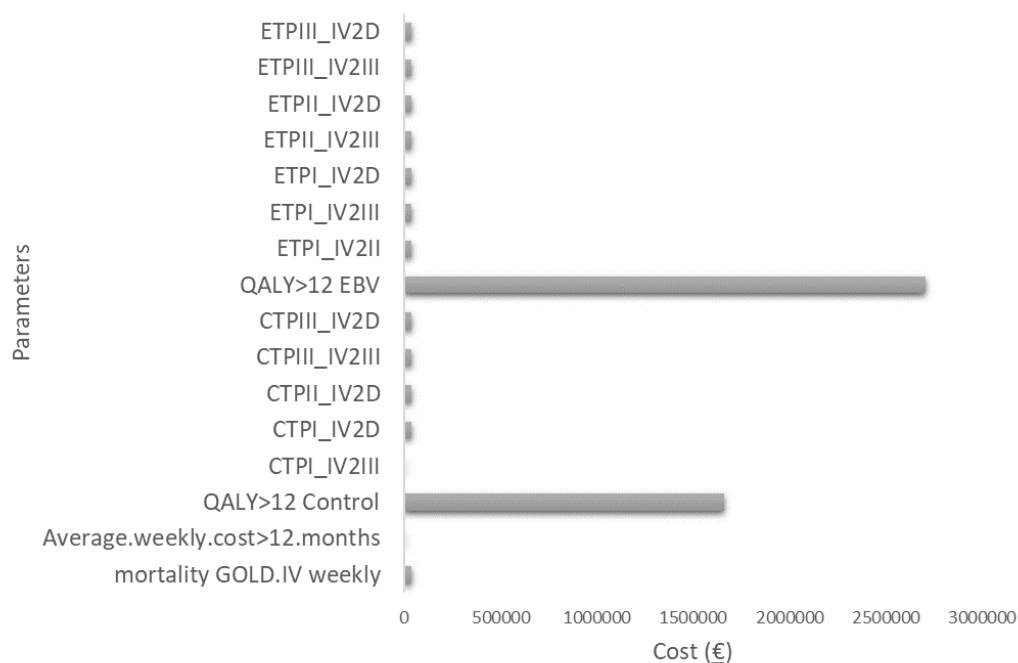


Figure 20: Expected value of partial perfect information (EVPPI)



ETP=EBV transition probability, CTP=Control transition probability, where I=baseline to 45 days, II=45 days – 6 months and III=6 months to 1 year (also applied after 6 months).

Patient- and user involvement

We contacted LHL (Landsforeningen for hjerte- og lungesyke) and explained that we wanted to involve patient representatives in the work with this STA. LHL is a member based, non-profit and comprehensive health organization with almost 54,000 members. The organization involves 250 local teams, clinics and hospitals.

LHL suggested contacting Jan I. Andersen, and hence he was invited to comment on the report and perspectives that are important to patients. His response is reproduced (in Norwegian) below. Briefly, the patient representative emphasizes the physical burden by being unable to perform more and more tasks, and the psychological burden caused by the fact that there is no cure. The existing treatment options aim at slowing down the progression and have limited long term effects. Treatments with an ability to reverse the disease progression will be very valuable.

How the condition affects patients' quality of life

«Det å miste evnen til fysisk arbeid, gå en lang tur, kanskje miste førerkortet, eller det å bli avhengig av hjelp i hverdagen. Tilstander som kryper inn på oss, påvirker vår psyke, reduserer vårt sosiale samvær og livskvalitet. Dette forverres dersom pasienten også har hjerteproblemer som ofte følger med pustebesvær. Problemene er vel ganske likt fordelt mellom alle pasientgrupper. Det vi mest ønsker oss er behandlinger som kan bedre vårt oksygenopptak og bremse sykdommens utvikling.»

How the condition affects patients' relatives

«Det vi først erfarer med pårørendes reaksjoner er angst for framtiden, og søken etter opplysninger. Pasientens psyke smitter ofte over på de nærmeste, og den fysiske tilstanden virker også på familiens muligheter for mobilitet og sosialt samvær.»

How well do patients handle the condition with existing methods (standard care)

«Det finnes mange medikamenter som fortrinnsvis skal redusere pasientens pustebesvær. Oftest for inhalasjon. Pasientene har ulike nytteerfaring med disse. Fastlegenes erfaringer med behandling av kolssyke og hvilke hjelpemidler som tilbys varierer, og noen pasienter føler usikkerhet og at det er lite hjelp å få. Ofte bytte av medisiner og doser fører også til usikkerhet.

Når veien til lege og sykehus er lang og hyppig, (som den er for mange i landet vårt) sliter det både fysisk og psykisk. Fysioterapi og fysisk trening av styrke og utholdenhet er for mange den beste medisin for å bremse utviklingen av sykdommen som det ikke er noen helbredelse for.»

Experiences and/or views on the method that are under consideration

«Da jeg er uten medisinsk kompetanse, eller erfaring med å lese kliniske studier har jeg vanskelig for å gi relevante svar på spørsmålet. Dersom behandlingen kan gis på et tidspunkt i sykdomsforløpet hvor pasienten har et rimelig resterende livsløp og håp om forbedret livskvalitet, mener jeg at pasienten vil tolerere en stor grad av ulemper.»

Discussion

Key findings

Effect and safety

The evidence base primarily consists of five randomized controlled trials. Four compared the Zephyr® valve system versus standard care, and one compared Zephyr® with sham valve replacement. The follow-up period ranged from three to twelve months. The evidence was too sparse for the comparison of Zephyr® with standard care to allow firm conclusions regarding mortality (RR 1.61, 95% CI 0.44 to 5.93), and moderate certainty evidence suggested little or no difference in the number of exacerbations (OR 1.15, 95%CI 0.70 to 1.88). However, the Zephyr® valve system was associated with improvements in FEV1, SGRQ, BODE index (moderate confidence) and 6MWD (low confidence). The improvements in functional outcomes come at the cost of increased risk of pneumothorax after surgery (OR 33.9, 95% CI 8.1 to 141.7). For the comparison between Zephyr® and sham valve replacement, we have very low confidence in the results.

Health economic evaluation

Based on the submitter's economic model, Zephyr® valve treatment generates more costs and more health in terms of QALYs compared to standard of care. However, we found that both costs and effects estimates were highly uncertain given the assumptions around long-term treatment effects.

We placed disease severity in group 4 by the AS method which also aids in the definition of a willingness to pay (WTP) threshold [35]. There is no official definition of WTP in Norway, but the Magnussen group suggested a threshold around NOK 605,000 for patients in severity group 4 [35].

Budget consequences were given in incremental cumulative costs for the total number of patients treated for a 5-year period. Only costs for the first year of treatment were included for both Zephyr® and standard care based on a lack of difference in the resource use over time showed in the submitter's documentation. The budget impact for a 5-year period was estimated around [REDACTED]. However, this might be an underestimation of the real budget impact of Zephyr® due to the exclusion of complications-related costs.

Evidence quality and limitations

Effect and safety

The certainty of the evidence is reasonably good for most outcomes, but the effect on mortality remains uncertain due to few and small studies with limited follow-up periods. The current effect estimate suggests increased risk of death following Zephyr® surgery, but the confidence interval shows that the true estimate can also be in favour of Zephyr®. More studies with longer follow up periods are needed to allow firm conclusions.

Health economic model

The economic model was found to be of adequate quality to reflect the cost effectiveness of EBV treatments for patients with severe emphysema in Norway. However, there are potential sources of uncertainty worth highlighting. The model was constrained to the use of weekly QALYs and costs because the primary outcomes were not observed by changes in GOLD stages but through the assessment of endpoints such as 6MWD, FEV1 and adverse events. In addition, there was no further description of GOLD stages and their association with these endpoints.

We identified uncertainty surrounding the ICER in the 10-year time horizon and conducted a two-way sensitivity analysis to explore its impact on final cost-effectiveness results. Our result suggests that the ICER is more sensitive to decrements in QALYs > 12 months for EBV and, if followed by an increment in transition probability (GOLD Stage 3 to 4), the ICER increases significantly. The transition probability from GOLD Stage 4 to 3 (after 6 months) was found to be uncertain using EVPPI, however, a decrement in this probability increased the ICER but its overall responsiveness remained lower compared to the transition probability from GOLD Stage 3 to 4. This aligns with the results of the sensitivity analysis conducted in the Zephyr® model showing the ICER was most sensitive to changes in QALYs > 12 months for the control arm. However, the combined effect in a multivariate analysis suggests higher sensitivity in ICER estimates. Nevertheless, it is worth noting that a decrease in therapy effectiveness may be associated with decrease in QALY in a longer time horizon.

The inclusion of adverse events such as exacerbations may slightly increase ICER estimates through adding costs (treatment costs) and reducing health effects (QALYs/LYs). A study found that 27% of patients (n=93/343) presented exacerbations in a 6-month follow up period after EBV treatment in patients with severe emphysema. Furthermore, exacerbations were found to be the most frequent severe adverse event during this period. Thus, we consider that the incidence of COPD exacerbations is significant enough to be included in the Zephyr model.

Model's assumptions for long term cost-effectiveness were based on 1-year data from the LIBERATE trial and therefore, cost-effectiveness results for a 10-year time horizon must be interpreted thoughtfully. We compared the results of the Zephyr model to other studies in Europe and found that that EBV is also a cost-effective alternative to

standard care across these settings. However, the ICER estimates for the Norwegian setting were nearly twice as high as those in other countries which suggests larger health care costs are incurred in Norway.

The submitted model's overall strengths include the estimation of an ICER that considers long term therapy effectiveness, assuming constant transition probabilities between GOLD stages 3 to 4 after 6 months. The submitter used clinical data such as the LIBERATE trial to model disease progression and health-related quality of life data from STELVIO [8] which reduces uncertainty surrounding these parameters. Furthermore, the model excluded the cost of Chartis assessment for patients receiving standard care adjusting for cost overestimations.

The limitations found in the submitted model include a constant treatment effect over a 10-year period. This may to some extent overestimate Zephyr® cost-effectiveness, as benefits accruing over time are not subject to natural decrements (e.g., related to patients' age, baseline health risks or uncertainty for therapy effectiveness). Furthermore, QALYs were based on a weekly estimate instead of patient's actual health state or GOLD stage and may not have fully captured the actual EBV treatment effect. Hence, as EVPPi found transition probabilities to be of some value for future research, the assumption regarding the long-term treatment effect determines the validity of the model to yield an appropriate ICER. Therefore, if patients have diminishing treatment effect and QALYs after 12 months than assumed in the model such an overestimation (Zephyr® effect) may lead to lower ICER predictions. Moreover, if QALYs are significantly different between GOLD stage 3 and 4 after 12 months, the impact on the ICER may be ambiguous as it would be dependent on the relative difference between these two QALY estimates. Lastly, the cost of other potential adverse events such as exacerbations were excluded from the model. Such an assumption may have underestimated total costs and yielded a lower ICER estimate. We believe the relative size of the ICER may be larger than that presented by the submitter. If these assumptions hold, a 3-year time-period may provide better ICER estimates as discrepancies regarding long term uncertainties in treatment effect and QALYs are reduced in magnitude.

Finally, we identified a network meta-analysis [7] of the effects of valves in patients with heterogenous emphysema without collateral ventilation where Zephyr® was compared to another valve treatment, Spiration. The analysis showed that both treatments had similar effect on the different endpoints (FEV1 and SGRQ scores), however, the network meta-analysis did not include mortality as an outcome. We performed a sensitivity analysis pooling Spiration and Zephyr® data on mortality, but the overall conclusions from the meta-analysis of Spiration and Zephyr versus standard care was similar as for the analysis of Zephyr® alone. Despite not finding significant evidence of Spiration effect, we consider that its inclusion would have provided a broader overview of the effect of valve treatments in general, especially when meta-analyses have shown uncertainty for mortality and pneumothorax events in patients treated with valves. In terms of cost-effectiveness, the addition of Spiration to the comparison against Zephyr or standard care could have resulted in different ICER estimates.

Consistency with other reviews

Consistency of systematic review with other reviews

Labarca et al. [6] conducted a systematic review and meta-analysis on endoscopic lung volume reduction using Zephyr® valves in patients with severe emphysema without collateral ventilation. Searches in Medline and Embase were updated in June 2018. They included the same five RCTs as presented in this STA. The risk of bias was assessed as low in more domains by Labarca than by the submitter; 21 domains were unclear in the submitter's RoB, compared to only 4 domains in Labarca et al.'s RoB. Labarca et al. had similar conclusions as in the present review: improvements in FEV1, SGRQ, BODE index and 6MWD and increased risk of pneumothorax. Mortality was not an outcome in Labarca, et al.

Iftikhar et al. [7] conducted a network comparative meta-analysis of the effects of valves in patients with heterogeneous emphysema without collateral ventilation. They also studied the effects of valves and coils in patients with mixed homogeneous and heterogeneous emphysema. PubMed and Web of Science were searched from inception until January 20, 2020. Iftikhar et al. included the same five trials. They did not report risk of bias assessments, but they concluded that there was no sign of publication bias based on funnel plots, and they came to the same conclusions regarding FEV1, SGRQ, BODE index, 6MWD and pneumothorax. They did not assess mortality.

Finally, Xu et al. [5] searched PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Web of Science from January 2001 to August 2017 and performed a network meta-analysis. They did a risk of bias assessment and used GRADE and included the same five trials as the other reviews. The primary outcomes were lung capacity, survival and health-related quality of life. Secondary outcomes were the SGRQ, 6MWD and mortality. Xu et al. included the same five trials and concluded similarly as the other reviews and the manufacturer except for mortality. Xu stated that endobronchial valves reduced mortality compared to medical care, but their Table 2 showed 3% deaths in both groups. And for valves versus sham control the numbers were 0/25 versus 2/25. The GRADE assessment was moderate confidence. We think that the manufacturer's conclusion is more in line with the results – namely that the numbers are small and uncertain for mortality.

In summary, we have found three systematic reviews that all included the same five trials that we report in the present review. The reviews' results are mainly in concordance with the manufacturer's conclusions, exceptions being somewhat different RoB and conclusions for mortality.

Consistency of health economic evaluation with other studies

Pietzsch et al. [18] assessed the cost-effectiveness of endobronchial valve (EBV) therapy for severe emphysema compared to the medical management of patients with high heterogeneity, complete fissures and lobar exclusion in the German health care system. Clinical data, health related quality of life, and disease staging for 12 months were taken from a subset of the VENT study. This information was used to project long-

term disease progression, mortality, and health resource utilization. Authors found that EBV treatment led to clinically meaningful disease restaging at 12 months (38% of the cohort improved staging, compared to 0% in the controls). Moreover, EBV treatment was projected to increase survival from 66-71% over 5 years. These results align with those reported in the submitted model given that the submitter used clinical data from LIBERATE. Pietzsch et al. found EBV therapy to be cost-effective at a lower ICER of €25,142 per QALY compared to █████ per QALY reported by the submitter. We think that the source of the difference in ICERs is the larger health care costs incurred in the Norwegian setting. Furthermore, the use of QALYs per week in the submitted model instead of QALYs based on GOLD stage and presence of exacerbations as in Pietzsch et al. may also play a role in the estimation of EBV treatment effect and final ICER predictions.

Hartman et al. [19] assessed the cost-effectiveness of EBV treatment in patients with severe emphysema compared to standard medical care from a hospital perspective in the short and long term in the Netherlands. Authors used the 6-month end point data from STELVIO trial [8] to calculate ICERs and extrapolated this to 10 years using a Markov simulation model. QALYs (based on the EQ5D Dutch tariffs), exercise capacity measured by the 6-min walk distance test (6MWT), and the St George's Respiratory Questionnaire were used as outcome measures. Furthermore, patients were assumed to not transition between GOLD stages after 6 months and could only leave their GOLD stage by dying. Hartman et al. concluded that EBV treatment has a favourable cost-effectiveness profile in the long term when compared to standard care. Similar to Pietzsch et al., the ICER reported by Hartman et al. was around €25,000 which could confirm the overall higher costs in Norway's health care system.

In summary, we have found that other cost-effectiveness analyses report EBV as a cost-effective alternative to standard care without significant effects on disease progression and survival. Despite the ICER in the submitted model being twice as high as other analyses, Zephyr® may be cost-effective, however, may also depend on the credence given to the assumptions taken for the longer time horizon. Furthermore, the assumption of a constant treatment effect over 10 years should be thoughtfully considered when making reimbursement decisions given its impact on the uncertainty surrounding effects and ICER estimates. We believe EBV therapy might be cost-effective in the Norwegian setting but there remains some uncertainty regarding the extent to which this is true. In addition, there is not a defined threshold as of now that could determine whether EBV treatment is cost-effective and to what extent.

Need for further research

The available studies have a follow-up between three and twelve months, and the long-term effects of the endobronchial valve procedure are therefore uncertain. Simultaneously, it is possible that the long-term effect may have an important impact on the cost-effectiveness of the procedure. Some of the studies included in this STA are still ongoing and may contribute long term-data in the future. The LIBERATE study has estimated completion in February 2023. Another study, the Zephyr Valve Registry (ZEVr) is also recruiting participants. There is a post-market clinical evaluation of the Zephyr Valve 5.5-LP EBV that was enrolling by invitation in September 2021. Finally, there is an ongoing pilot study of video assisted thoracic surgery (VATS) fissure completion prior to Zephyr® endobronchial valve insertion (COVE), a study with estimated completion in December 2022. Lastly, future research focusing on QALY data after 1 year for relevant GOLD stages may provide better estimates for calculating effectiveness for a long-term cost-effectiveness evaluation.

Conclusion

The Zephyr® valve system may be a cost-effective alternative to standard care for the treatment of severe emphysema in patients without collateral ventilation. However, there are still important uncertainties surrounding the long-term effect of Zephyr®, that is its overall impact on health outcomes and costs more than one year after treatment. The current health economic model assumed no difference in mortality due to uncertainty surrounding survival estimates for patients treated with Zephyr. Cost-effectiveness results were more favourable for a 10-year perspective compared to a 3-year perspective, but with significant uncertainty around QALYs greater than 12 months. Furthermore, we consider that costs related to the treatment of COPD exacerbations should be included to improve the model's transferability and validity in the Norwegian setting. We are aware that there is a lack of long-term data on Zephyr® effect and that further research is needed to fully estimate its long-term impact on patients' health, resource use and costs in the Norwegian setting. Therefore, further research focusing on the QALYs estimates may be useful to improve model's robustness.

References

1. LHL. Oppdag KOLS tidlig – tør du blåse i det? [Available from <https://www.lhl.no/kampanje/har-jeg-kols/> read: 18. January 2022]
2. Helsedirektoratet. Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
3. Helsenorge. Kols - kronisk obstruktiv lungesykdom <https://www.helsenorge.no/sykdom/lunger-og-luftveier/kols/>: Helsenorge; 2021 [updated 07.01.2020].
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. London: NICE; 2017.
5. Xu W, Wang J, He X, Wang J, Wu D, Li G. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for emphysema: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18936.
6. Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, Folch E, Kheir F et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2019;98(3):268-78.
7. Iftikhar IH, Schimmel M, Sardi A, Mehta I, Gonzalez E, Musani AI. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Valves and Coils. A Network Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1468-75.
8. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-35.
9. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-64.
10. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1073-82.
11. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Resp Crit Care*. 2017;196(12):1535-43.
12. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066-73.

13. Cazzola M et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31(2):416-469.
14. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005;2(1):111-124.
15. Puhan MA et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011;37(4): 784-790.
16. Martinez FJ et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(5): 491-499.
17. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPoC). Reporting the effects of an intervention in EPoC reviews. EPoC Resources for review authors, 2018. epoc.cochrane.org/resources/epoc-resourcesreview-authors (accessed 18. January 2022)
18. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration*. 2014;88(5):389-98.
19. Hartman JE, Klooster K, Groen H, Ten Hacken NHT, Slebos DJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve treatment in patients with severe emphysema compared to standard medical care. *Respirology*. 2018;23(9):835-41.
20. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Resp Crit Care*. 2018;198(9):1151-64.
21. Afonso AS, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Brusselle GG. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med*. 2011;105(12):1872-84.
22. Statistics Norway. Death registry 2020 [Available from: <https://www.ssb.no/en>].
23. Hoffman M. COPD Stages and the Gold Criteria: WebMD; 2021 [Available from: <https://www.webmd.com/lung/copd/gold-criteria-for-copd>].
24. Bhatta L, Leivseth L, Mai XM, Henriksen AH, Carslake D et al. GOLD Classifications, COPD Hospitalization, and All-Cause Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The HUNT Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:225-33.
25. Gordon M, Duffy S, Criner GJ. Lung volume reduction surgery or bronchoscopic lung volume reduction: is there an algorithm for allocation? *Journal of Thoracic Disease*. 2018:S2816-S23.
26. Economic Research Institute. Salary Expert Compensation: Economic Research Institute; 2020 [Available from: <https://www.salaryexpert.com/salary/job/anesthetist/norway/oslo>].
27. Fletcher D, Edwards D, Tolchard S, Baker R, Berstock J. Improving theatre turnaround time. *BMJ Qual Improv Rep*. 2017;6(1).
28. Economic Analysis and Evaluation Team. WHO-CHOICE estimates of cost for inpatient and outpatient health service delivery. World Health Organization, 2010.

29. Helsedirektoratet. DRG-liste. Oslo: Helsedirektoratet; 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
30. Statens legemiddelverk. Dokumentasjon av enhetskostnader. Oslo: Statens legemiddelverks; 2020.
31. Aleris. Prisliste Aleris Røntgen Norway 2021 [Available from: <https://www.aleris.no/mer-om-oss/priser/prisliste-rontgentjenester/>].
32. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2020.
33. Hartman JE, Slebos DJ. Lung volume reduction in real clinical practice. *Erj Open Res.* 2021;7(2).
34. Egenod T, Tricard J, Fumat R, Simonneau Y, Favard F, Guillot MS, et al. Two-Stage Bronchoscopic Endobronchial Valve Treatment Can Lead to Progressive Lung Volume Reduction and May Decrease Pneumothorax Risk. *Int J Chronic Obstr.* 2021;16:1957-65.
35. Helse- og omsorgsdepartementet. Severity of illness and priority setting in Norway. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015.
36. Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, Rutten-van Molken MP. Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. *Value Health.* 2008;11(7):1070-80

Appendices

Activity log

Date	Activity
21.10.2019	The Commissioning Forum commissioned a single technology assessment
23.12.2019	NIPH reached out to relevant manufacturer
13.02.2020	First meeting with manufacturer
29.05.2020	Second meeting with manufacturer
17.07.2020	NIPH received a first submission
01.09.2020 – 01.10.2020	NIPH involved three clinical experts and one patient representant from LHL
08.09.2020	NIPH contacted manufacturer with feedback on weaknesses found in the health economic model
27.10.2020	NIPH received a health economic model based with updated model structure and input data
28.10.2020	NIPH contacted manufacturer with questions and comments on the submitted literature search
30.10.2020	NIPH received feedback on the literature search
01.11.2020	NIPH in regular dialogue with clinical experts and patient representant
19.01.2021	NIPH received information from patient representant
09.03.2021	NIPH contacted manufacturer with questions about RoB
10.03.2021	NIPH received updated RoB tables
15.03.2021	NIPH contacted manufacturer with questions and comments about health economic model input, and a proposal to revise the model
28.05.2021	NIPH received the revised model
01.09.2021	NIPH conducted a scoping search to test the importance of poorly reported search in the submission file
28.09.2021	NIPH detected an important error in the calculation of ICER in the revised model
14.10.2021	Updated numbers received from the manufacturer
25.10.2021	NIPH shares draft with clinical experts.
06.12.2021	Feedback received from one clinical expert
16.12.2021	NIPH shares draft with manufacturer/submitter
17.12.2021	NIPH shares draft with patient representative
28.12.2021	NIPH receives feedback from patient representative
11.01.2022	NIPH receives feedback from manufacturer/submitter
12.01.2022	Meeting between NIPH and manufacturer/submitter discussing the feedback
23.01.2022	Report approved at FHI
25.01.2022	Report submitted to Commissioning forum

Published by the Norwegian Institute of Public Health

Februar 2022

P.O.B 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Phone: + 47-21 07 70 00

The report can be downloaded as pdf
at www.fhi.no/en/publ/

Saksnummer: 040-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	03.02.2022

Oppdrag: ID2021_043 Avalglucosidase alfa som langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum har gitt oppdrag om en hurtig metodevurdering (løp C) med sammenligning mot «beste standard støttebehandling». Firma kommer nå med innspill om at oppdraget bør endres til en forenklet metodevurdering (løp A) med alglucosidase alfa som sammenligningsalternativ. Firma mener at det, av flere årsaker som listes i innspillet, ikke er mulig å etterkomme nåværende bestilling. Statens legemiddelverket vurderer at nåværende bestilling er nødvendig for at prioriteringskriteriene skal belyses tilstrekkelig.

Bakgrunn

I protokollen fra Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021 når nåværende oppdrag ble gitt står det følgende:

«Dagens behandling er ikke metodevurdert, og det blir derfor ikke riktig å kun gjøre en prissammenligning eller kostnadnytte analyse (CUA) mot Myozyme. Det bør gjøres analyser der "best supportive care" brukes som sammenligningsalternativ.*

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.»

** Virestoffet i Myozyme er Alglucosidase alfa*

Firma mener at det er flere årsaker til at bestillingen bør/må endres og ha en sammenligning mot alglucosidase alfa– for samtlige se innspillet i sin helhet (Vedlegg 1).

Vurdering fra Statens legemiddelverk:

Opprettholdelse av nåværende bestillingsordlyden (kost/nytte-analyse, løp C, mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ) vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene kan belyses tilstrekkelig. Det er mulighet for en tilleggsanalyse mot alglucosidase alfa.

Vedlegg /Dokumenter til saken

Vedlegg 1: Innspill fra firma

Vedlegg 2: Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

Bestilling nr: ID2021_043

Tittel på bestillingen:

<i>Avalglukosidase alfa – Langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom</i>

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Pompe (PD) er en sjelden, arvelig og kronisk nevromuskulær sykdom, med insidens på ca 1:40 000. PD tilhører de lysosomale avleiringssykdommene, og skyldes mangel på enzymet syre alfa-glukosidase (GAA) som normalt bryter ned glykogen i cellene. PD opptrer i to former: IOPD (Infantile Onset) og LOPD (Late Onset). IOPD opptrer ved fødsel eller innen seks måneder etter fødsel, med hurtig progredierende multiorgansvikt som blant annet omfatter kardiomyopati, alvorlig muskelsvekkelse og respirasjonssvikt. Ubehandlet fører IOPD til død i hovedsak innen første leveår. LOPD kan debutere i tidlig barndom eller i voksen alder, og har større variasjon i forløp enn IOPD. LOPD presenteres med progredierende, multisystemiske symptomer.

Avalglukosidase alfa består av human syre alfa-glukosidase som er produsert i kinesisk hamsterovarieceller (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Sanofi er innehaver av markedsføringstillatelse for avalglukosidase alfa, og har gitt innspill til Nye metoder om å endre det sammenligningsgrunnlaget (komparator) som inngår i bestillingen fra Bestillerforum RHF. I bestillingen den 22.03.2021 gjorde Bestillerforum følgende presisering av analyse:

«Dagens behandling er ikke metodevurdert, og det blir derfor ikke riktig å kun gjøre en prissammenligning eller kostnad-nytte analyse (CUA) mot Myozyme. Det bør gjøres analyser der "best supportive care" brukes som sammenligningsalternativ.»

Sanofi skriver i innspillet at *«selv om vi har forståelse for at Bestillerforum ønsker en vurdering mot «Best Supportive Care», spesielt med tanke på at Alglukosidase alfa aldri har gjennomgått en helseøkonomisk evaluering, er vi bekymret for den foreslåtte tilnærmingen»*

Den nye metoden (avalglukosidase alfa) og det som ifølge Sanofi er dagens behandling (alglukosidase alfa) er fra samme leverandør (Sanofi). Ifølge Sanofi mottar 5 pasienter i dag behandling med alglukosidase alfa (Myozyme) for Pompes sykdom.

Markedsføringstillatelsen for den nye metoden (avalglukosidase alfa) er basert på kliniske studier med sammenligning mot alglukosidase alfa. Dette var non-inferiority studier, det vil si studier som testet om den nye behandlingen ikke er dårligere enn sammenligningsalternativet. Endepunktene var signifikante, som betyr at avalglukosidase alfa ikke er dårligere enn alglukosidase alfa i de kliniske studiene. Testing for overlegenhet (superiority) var ikke signifikante.

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) i EMA har 23.07.2021 gitt anbefaling om markedsføringstillatelse (MT) for avalglukosidase alfa. CHMP har konkludert med at avalglukosidase alfa, som er en modifisert versjon av alglukosidase alfa, ikke kan anses som et nytt virkestoff. Det er ifølge CHMP ikke tilstrekkelig forskjell i effekt og bivirkninger mellom disse.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Avalglukosidase alfa er ikke markedsført i Norge, og har ikke fastsatt pris.



Finansieringsordning: Sykehus
Markedsføringstillatelse (MT): Ikke ennå gitt
Leveringstid: Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

ID2021_043 ble bestilt som en hurtig metodevurdering (C), og i forbindelse med bestillingen gjorde Bestillerforum det tydelig at det bør gjøres en kost/nytte-analyse mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ, med muligheten for en tilleggssanalyse mot alglukosidase alfa, slik Sanofi selv foreslår.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det fremdeles bør gjøres kost/nytte-analyse mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ for å kunne vurdere prioriteringskriteriene.

Behandlingskostnaden for alglukosidase alfa vil med maksimal AUP inkl. mva. ligge i området rundt 4,1 millioner kroner årlig per pasient ved en kroppsvekt på 70 kg (dosering 20mg/kg kroppsvekt annenhver uke). For barn med en kroppsvekt på f.eks. 20 kg, vil årskostnaden per pasient ligge i området rundt 1,77 millioner kroner. Sanofi skriver i sitt innspill at de «*vil igjen påpeke at en eventuell innføring av avalglucosidase alfa ikke vil ha noen budsjettmessige konsekvenser for helseforetakene da prisen på de reelle sammenligningsalternativene, alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa, vil være lik.*» Basert på årskostnaden for behandling med alglukosidase alfa er det imidlertid svært lite trolig at denne kan vurderes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med standard støttebehandling.

Legemiddelverket vurderer at opprettholdelse av bestillingsordlyden vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene kan belyses tilstrekkelig.

Vedlegg 1. Sak 040-22 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*:	ID2021_043
Metodens tittel:	Langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thomas Hansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sanofi
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thomas.Hansen@sanofi.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

Sanofi viser til bestillingen (ID2021_043) angående vurdering av avalglucosidase alfa for behandling av Pompes sykdom- og ber med dette om endret bestilling

Sanofi har forståelse for at en sammenligning av avalglucosidase alfa med «best supportive care» er blitt bestilt ettersom dette teoretisk sett er riktig, all den tid en evaluering av alglucosidase aldri er blitt gjort. Sanofi har derfor etter beste evne forsøkt å finne valid dokumentasjon for å kunne imøtekomme metodebestillingen. Det viser seg imidlertid at denne bestillingen ikke er mulig å etterkomme, og vi ber derfor om at Bestillerforum erkjenner de faktiske forhold.

Metodebestillingen er rett og slett ikke mulig å etterkomme av følgende grunner:

- Standard behandling med Alglucosidase alfa har vært på markedet i 15 år
- Av etiske grunner ble ikke en direkte sammenligningsstudie mellom avalglucosidase alfa og «best supportive care» gjennomført
- Det finnes ikke data som gir et relevant og troverdig estimat av baseline karakteristika for best supportive care i dag
 - Alle pasienter med Pompes sykdom blir behandlet med alglucosidase. Med andre ord finnes ikke data på ikke-behandlede pasienter i dag
 - Baseline karakteristika for pasienter fra da studien av alglucosidase ble utført kan av den grunn vanskelig sammenlignes med dagens «teoretiske» baseline verdier

Vi viser også til NICE sin beslutning om at en vurdering bør gjennomføres mellom alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa, på bakgrunn av samme overnevnte forhold.

Sanofi vil igjen påpeke at en eventuell innføring av avalglucosidase alfa ikke vil ha noen budsjettmessige konsekvenser for helseforetakene da prisen på de reelle sammenligningsalternativene, alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa, vil være lik.

Vi håper med dette at dere kan se på saken på nytt, og at dere imøtekommer vårt ønske om en endring i bestillingen til kun å se på en evaluering mellom alglucosidase alfa og avalglucosidase alfa.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet: Samme pasientgruppe som i dag får Myozyme. Avalglucosidase alfa vil dermed erstatte Myozyme

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

Beskriv kortfattet: I dag får alle pasienter som trenger behandling av Pompe sykdom Myozyme

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: Januar 2022

10. Andre kommentarer

Viser til overlege Petter Sanaker som i forrige runde i Bestillerforum skriver følgende: «Metoden gjelder en svært sjelden sykdom i Norge. Vi oppfatter at det spørres om en forenklet metodevurdering for å kunne erstatte dagens eneste aktuelle enzymerstatningsbehandling med en annen, tilsvarende, minst like god og ikke dyrere behandling. Vi støtter opp under at også sjeldengruppene får oppleve at deres behandling er gjenstand for kontinuerlig forbedring, og at resultater fra forskningen tas i bruk til deres beste.»

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: Sanofi er MT-innehaver av alglucosidase alfa

Saksnummer: 041-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.02.2022

ID2021_136 og ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) – Innspill fra firma om å endre oppdragene**Hva saken omhandler i korte trekk**

Saken gjelder oppdrag gitt i Bestillerforum for nye metoder den 22.11.2021 på følgende saker:

1. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. **(ID2021_136)**
2. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. **(ID2021_137)**

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137.

Firma, Bristol Myers Squibb, anmoder om at beslutningen fra Bestillerforum for nye metoder 22.11.2021 om at firma skal levere en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene ID2021_136 og ID2021_137 omgjøres.

Begrunnelse:

- De to sakene er to forskjellige regulatoriske søknader, og eventuell godkjenning blir ikke nødvendigvis samtidig.
- Dersom tidspunkt for godkjenning blir ulikt vil da søknaden til den ene indikasjonen bli forsinket slik vi forstår vedtaket i bestillerforum. Dette vil da bryte med den legemiddelpolitiske målsetningen om rask legemiddeltilgang.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1: Innspillsskjema 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*:	ID2021_136 og ID2021_137
Metodens tittel:	ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Og ID2021_137: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC).

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kristine Dahle Bryde-Erichsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Kristine.dahlebrydeerichsen@bms.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Bristol Myers Squibb anmoder at følgende vedtak i Bestillerforum «Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137» omgjøres.

Vi ber om at legemiddelverkets opprinnelige anbefaling om to separate bestillinger opprettholdes.

Begrunnelse:

- De to sakene er to forskjellige regulatoriske søknader, og eventuell godkjenning blir ikke nødvendigvis samtidig.
- Dersom tidspunkt for godkjenning blir ulikt vil da søknaden til den ene indikasjonen bli forsinket slik vi forstår vedtaket i bestillerforum. Dette vil da bryte med den legemiddelpolitiske målsetningen om rask legemiddeltilgang.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Henviser til bestillingen.

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

Beskriv kortfattet:

Henviser til bestillingen

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

Beskriv kortfattet:

Henviser til bestillingen

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:

Henviser til bestillingen

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:

Henviser til bestillingen

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Ansatt i Bristol Myers Squibb.

Saksnummer: 042-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.02.2022

Legemidler til behandling av covid-19 – status EMA-godkjenning

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder ble i møtet 17.01.2022 orientert om at det er etablert en interregional arbeidsgruppe for legemidler ved covid-19 i spesialisthelsetjenesten. Arbeidsgruppen utveksler ny og oppdatert kunnskap og er beredskapsstøtte.

Sekretariatet for Nye metoder har opprettet et dokument for å vise status over utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19. Listen kvalitetssikres av Statens legemiddelverk og viser:

- Tabell over legemidler godkjent av EMA til behandling av covid-19
- Tabell over legemidler under pågående vurdering hos EMA til behandling av covid-19

Listen vedlegges her som orientering til Bestillerforum for nye metoder.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1: Tabeller over status EMA godkjenning for legemidler til behandling av covid-19.

Statusdokument – legemidler til behandling av covid 19 i spesialisthelsetjenesten

04. februar 2022

Utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19

Lenke til side hos Statens legemiddelverk: [Legemidler til behandling av covid-19 - Legemiddelverket](#)

Tabell over legemidler godkjent eller anbefalt av EMA til behandling av covid-19

Virkestoff/handelsnavn	Type legemiddel	Status godkjenning	Bruksområde og lenke til mer info hos SLV
Nirmatrelvir og ritonavir (Paxlovid)	Antiviralt legemiddel, tablett, protease-hemmer	Godkjent 27.01.22	Tidlig i forløpet. Lenke her
Sotrovimab (Xevudy)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 16.12.2021	Xevudy brukes til behandling av voksne og ungdom fra 12 år (og veier over 40 kg) som er tidlig i sykdomsforløpet og har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Hensikten er å redusere risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse hos covid-19 pasienter. Lenke her
Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 12.11.2021	Ronapreve (casirivimab og imdevimab, også kjent som REGN-COV2) brukes til behandling av voksne og ungdom fra 12 år (og veier over 40 kg) som er tidlig i sykdomsforløpet og som har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Ronapreve kan også brukes forebyggende hos voksne og ungdom fra 12 år som har risiko for å bli smittet med SARS-CoV-2 (viruset som forårsaker covid-19). Lenke her
Regdanvimab (Regkirona)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 12.11.2021	Regkirona (regdanvimab) brukes til behandling av voksne pasienter som er tidlig i sykdomsforløpet og som har økt risiko for å

			utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Lenke her
Remdesivir (Veklury)	Antiviralt legemiddel, infusjon, nukleosid-analog	Betinget godkjenning 03.07.20. Utvidet indikasjon desember 2021	Den betingede godkjenningen gjaldt voksne og ungdom (fra 12 år) med lungebetennelse og behov for tilskudd av oksygen. Utvidet indikasjon: Veklury (remdesivir) til voksne covid-19 pasienter med lungebetennelse, som ikke har behov for oksygentilskudd og har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19. Altså er godkjenningen av Veklury utvidet til å gjelde også noe tidligere i sykdomsforløpet. Behandlingen bør starte innen 7 dager etter symptomstart. Lenke her
Tocilizumab (RoActemra)	Immundempende, infusjon, IL-6-hemmer	Godkjent 06.12.2021	RoActemra (tocilizumab) til voksne covid-19 pasienter som trenger tillegg av oksygen eller pustestøtte. Altså er legemidlet aktuelt å bruke hos pasienter som har alvorlig sykdom og er inneliggende på sykehus. Lenke her
Anakinra (Kineret)	Immundempende, infusjon, IL-1-hemmer	Godkjent 16.12.2021	Kineret (anakinra) til voksne covid-19 pasienter med lungebetennelse og behov for oksygentilskudd. Legemiddelet er aktuelt å bruke hos pasienter som har alvorlig sykdom og er inneliggende på sykehus. Lenke her
Råd om bruk fra EMA:			
Bamlanivimab og etesevimab	Monoklonalt antistoff, infusjon	EMA har gitt råd om bruk. Firmaet trakk søknad 02.11.2021	Lenke her
Deksametason (Flere handelsnavn)	Immundempende, infusjon, tablett	EMA har gitt råd om bruk 18.09.2020. Det er ikke fremmet noen søknad knyttet til deksametason	Ved alvorlig covid-19. Lenke her

Tabell over legemidler under pågående vurdering hos EMA

Virkestoff/handelsnavn	Type legemiddel	Status godkjenning	Bruksområde
Molnupiravir (Lagevrio)	Antiviralt legemiddel, tablett, nukleosid-analog	Pågående. Prosess startet 25.10.2021	Tidlig i forløpet. Lenke her
Tixagevimab og cilgavimab (Evusheld)	Monoklonalt antistoff, injeksjon	Pågående. Prosess startet 14.10.2021	Forebyggende bruk. Lenke her
Baricitinib (Olmiant)	Immundempende, tablett, JAK-hemmer	Pågående. Prosess startet 29.04.2021	Ved alvorlig covid-19. Lenke her

Metodevarsler fra Statens legemiddelverk til Nye metoder

Bestillerforum for nye metoder har fått inn flere metodevarsler fra Statens legemiddelverk som gjelder bruk av covid-19-legemidler. Sakene har vært behandlet i Nye metoder men det er ikke bestilt metodevurderinger. Det gjelder følgende legemidler:

1. Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)
2. Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥10 år som har behov for oksygenbehandling. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)
3. Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) til behandling og forebygging av covid-19 hos pasienter fra 12 år. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)
4. Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)
5. Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos pasienter ≥12 år med pneumoni som har behov for oksygenbehandling. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)
6. Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon. [Lenke til nyemetoder.no og metodevarsel](#)

Living Guidelines med lenker

Living Guidelines WHO: [A living WHO guideline on drugs for covid-19 | The BMJ](#)

Living Guideline NICE: [Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE](#)

Living Guidelines Australia: [Home - National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce \(covid19evidence.net.au\)](#)

Living Guidelines Danmark: [download.php \(infmed.dk\)](#)

Bestillerforum for nye metoder

Årsoppsummering 2021

Dato: 03.02.2022

Årsrapporten er utarbeidet av sekretariatet for Nye metoder

Innhold

1.	Innledning.....	3
2.	Bestillerforum for nye metoder.....	4
2.1	Sammensetning.....	4
2.2	Saksbehandlingen i Bestillerforum	5
	<i>Møter i 2021</i>	<i>5</i>
3.0	Oppfølging og utvikling av system for Nye metoder	5
3.1	Brukermedvirkning i Nye metoder	5
3.1.1	<i>Brukerrepresentasjon i 2021.....</i>	<i>5</i>
3.1.2	<i>Webinarserie fra Nye metoder</i>	<i>5</i>
3.2	Prosjekter	6
3.2.1	<i>Revurdering av behandlingsmetoder og midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.....</i>	<i>6</i>
3.2.2	<i>Prosjekt: Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå.....</i>	<i>8</i>
3.3	Fageksperter	9
4.0	Eksempler på saker drøftet i Bestillerforum for nye metoder	9
4.1	Verktøystøtte for Nye metoder inklusive nye nettsider	9
4.2	Språk i metodevurderingsrapporter	10
4.3	Håndtering av covid-19 legemidler	11
5.0	Monitorering	11
5.1	Monitorering av de ulike fasene i Nye metoder.....	11
5.1.1	<i>Metoder i Nye metoder</i>	<i>11</i>
5.1.2	<i>Kategorier for innsendte forslag / metodvarsler</i>	<i>12</i>
5.1.3	<i>Oppdrag gitt til utrederinstansene fra Bestillerforum for nye metoder</i>	<i>13</i>
5.2	<i>Håndtering av ferdigstilte metodevurderinger.....</i>	<i>14</i>
6.0	Referansegruppen til Nye metoder	14
7.0	Dialogmøter.....	15
8.0	Evaluerings av Nye metoder	15
9.0	Noen erfaringer fra brukerrepresentant i Bestillerforum for nye metoder	15

1. Innledning

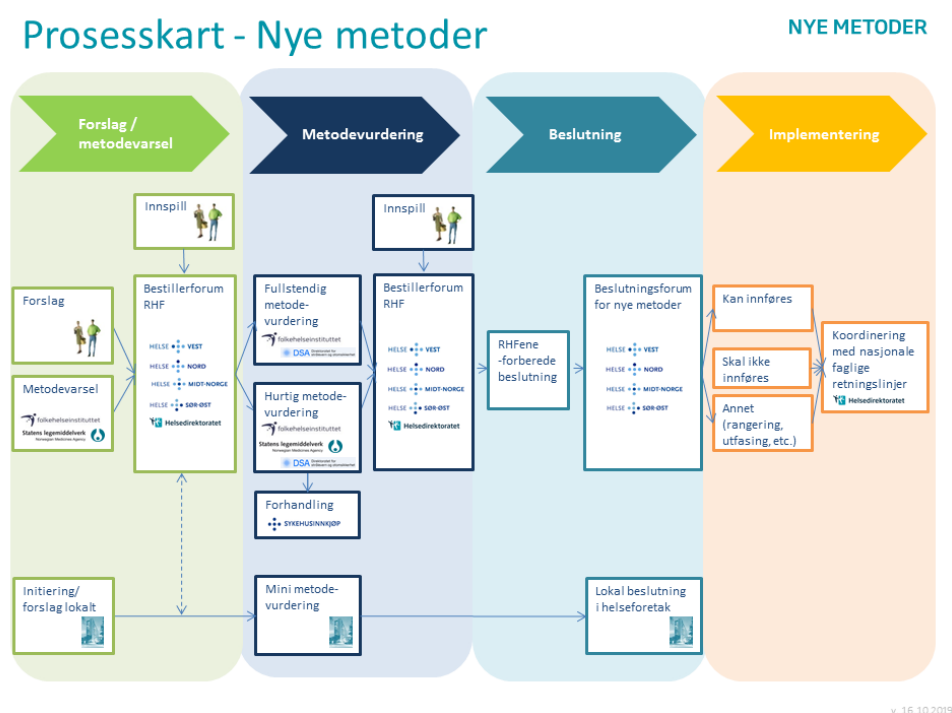
Systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ble innført i 2013 og de regionale helseforetakene (RHF-ene) har vært eiere av systemet siden 2018. Nye metoder er etablert blant annet for å sikre at pasienter får likeverdig tilgang til nye behandlingsmetoder uavhengig av bosted og økonomi. Det langsiktige målet med Nye metoder er likeverdige og bærekraftige helsetjenester som kommer alle pasienter til gode.

Bestillerforum for nye metoder (Bestillerforum) har en sentral funksjon i Nye metoder ved at de gir oppdrag om metodevurderinger på nasjonalt nivå. Bestillerforum besitter prioriteringsfunksjonen for oppdrag om metodevurderinger i Nye metoder og legger derved føringer for ressursbruken i systemet totalt sett. I tillegg er forumet tildelt det overordnede utviklingsansvaret fra juni 2015.

Bestillerforum møtes månedlig for å ta stilling til innkomne forslag og metodevarsler. Forumet beslutter hvilke nasjonale metodevurderinger som skal gjennomføres og hvilken type metodevurdering som skal utføres. Bestillerforum gir oppdrag om nasjonal metodevurdering til Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet mens Sykehusinnkjøp HF lager prisnotater. Bestillerforum utkvitterer metodevurderingsrapportene før de sendes til beslutning i RHF-ene.

Sekretariatet for Nye metoder har sekretariatsfunksjonen til Bestillerforum som en av flere funksjoner, og er ansvarlig for koordineringen. Fra august 2020 er sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder lagt til denne funksjonen. Sekretariatet for Nye metoder bestod av fem personer i 2021.

Prosesskart - Nye metoder



Figur 1. Prosesskart over Nye metoder versjon fra oktober 2019

2. Bestillerforum for nye metoder

De administrerende direktørene i de regionale helseforetakene besluttet 22. mars 2021 at Bestillerforum RHF skal hete Bestillerforum for nye metoder.

2.1 Sammensetning

Medlemmer/beslutningstagerer i Bestillerforum er fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene og to representanter fra Helsedirektoratet. Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet og Sykehusinnkjøp HF er observatører. I tillegg møter RHF-koordinatorer fra de fire RHF-ene og brukerrepresentant.

Medlemmer (beslutningstagerer) og andre representanter i Bestillerforum i 2021:

- Leder (beslutningstager): Helse Midt-Norge RHF v/ fagdirektør Björn Gustafsson (frem til sept. 2021).
- Leder (beslutningstager): Helse Midt-Norge RHF v/ konstituert fagdirektør Henrik Sandbu (fra sept. 2021).
- Medlem (beslutningstager): Helse Sør-Øst RHF v/ viseadministrerende direktør Jan Frich (fra jan. 21 – apr. 21. Og så fra sept. 2021).
- Medlem (beslutningstager): Helse Sør-Øst RHF v/ Fungerende fagdirektør Lars Eikvar (fra mai 2021 til aug. 2021).
- Medlem (beslutningstager): Helse Vest RHF v/ fagdirektør Baard-Christian Schem.
- Medlem (beslutningstager): Helse Nord RHF v/ fagdirektør Geir Tollåli.
- Medlem (beslutningstager): Helsedirektoratet v/ seniorrådgiver Ingvild Grendstad.
- Medlem (beslutningstager): Helsedirektoratet v/ seniorrådgiver Hege Wang.
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ avdelingsdirektør Martin Lerner.
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg.
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ enhetsleder Elisabeth Bryn (frem til sept. 2021).
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ seniorrådgiver Camilla Hjelm.
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ seniorrådgiver Kirsti Hjelme (fra juni 2021).
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ seniorrådgiver Hilde Røshol (fra sept. 2021).
- Observatør: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ fagdirektør Eva Godske Friberg.
- Observatør: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack.
- Observatør: Sykehusinnkjøp HF, medisinsk utstyr v/ avdelingsleder Runar Skarsvåg.
- Observatører: RHF-koordinatorer fra de regionale helseforetak - Ole Tjomsland (Helse Sør-Øst RHF), Håvard Loftheim (Helse Vest RHF) (til mars 2021), Anne Mathilde Kvamme (Helse Vest RHF (fra april 2021 til juni 2021), Marianne Saugestad (fra aug. 2021), Gunn Fredriksen (Helse Midt-Norge RHF) og Hanne Husom Haukland (Helse Nord RHF).
- Brukerrepresentant: Øystein Kydland.

Sekretariatet for Nye metoder er sekretariat for Bestillerforum med følgende sammensetning: Ellen Nilsen (sekretariatsleder), Helene Örthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold og Michael Vester.

2.2 Saksbehandlingen i Bestillerforum

Møter i 2021

Bestillerforum for nye metoder har hatt 11 møter i 2021:

- 18. januar kl. 11:05-12:05, Digitalt møte
- 15. februar kl. 10:45-11:45, Digitalt møte
- 22. mars kl. 13:30-14:45, Digitalt møte
- 26. april kl. 14:20-15:35, Digitalt møte
- 31. mai kl. 14:00-15:45, Digitalt møte
- 21. juni kl. 14:15-15:45, Digitalt møte
- 30. august kl. 13:15-14:45, Grev Wedels plass 5, Oslo / Digitalt møte
- 27. september kl. 12:00-13:15, Digitalt møte
- 25. oktober kl. 13:15-14:15, Grev Wedels plass 5, Oslo / Digitalt møte
- 22. november kl. 12:30-14:00 Digitalt møte
- 13. desember kl. 12:30-14:00 Digitalt møte

Totalt er det behandlet 245 saker. Følgende saker ble behandlet:

- Forslag / innspill om nasjonale metodevurderinger: 40
- Metodevarsler: 111
- Andre saker (prinsipper, referatsaker, eventuelt m.m.): 94

3.0 Oppfølging og utvikling av system for Nye metoder

3.1 Brukermedvirkning i Nye metoder

Siden høsten 2020 har det vært en brukerrepresentant i Bestillerforum.

3.1.1 Brukerrepresentasjon i 2021

I september 2021 ble det besluttet at Bestillerforum skal ha to brukerrepresentanter fremover. Brukerrepresentantene skal oppnevnes fra de regionale brukerutvalgene og fra hvert sitt regionale helseforetak. Brukerrepresentantene velges for en fireårsperiode, med rullering annethvert år. De regionale brukerutvalgene valgte i 2021 å innstille Henrik Aasved (brukerrepresentant fra Helse Vest RHF) som den andre brukerrepresentanten i Bestillerforum (fra før sitter Øystein Kydland (brukerrepresentant fra Helse Sør-Øst RHF)) og han vil delta i Bestillerforum sine møter fra januar 2022.

3.1.2 Webinarserie fra Nye metoder

Sekretariatet for nye metoder arrangerte i september 2019 et seminar om brukermedvirkning i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner og det ble da ytret ønske om at dette bør

gjennomføres årlig. Grunnet koronapandemien har det ikke latt seg gjøre å arrangere fysiske seminarer siden 2019.

Etter et møte med brukerrepresentantene i Nye metoder (Bestillerforum og Beslutningsforum) vinteren 2021 ble det foreslått å starte med en digital webinarserie hvor målet er å øke kunnskapen om Nye metoder. Webinarene er korte med en varighet på 30-45 minutter.

I 2021 har sekretariatet for Nye metoder holdt to webinarer med følgende tema:

- EMA-prosessen - Hvordan får et legemiddel markedsføringstillatelse i EU og Norge?
- Metodevarsling av legemidler i Nye metode

Videre i 2022 vil webinarene dekke følgende tema:

- Bestillingsprosessen og Bestillerforum for nye metoder
- Metodevurderinger
- Beslutningsprosessen og Beslutningsforum for nye metoder
- Implementering, anbud og prisforhandlinger

Webinarene er laget med fokus på bruker- og pasientorganisasjoner og det sendes ut invitasjon til disse organisasjonene, samt informeres om på nyemetoder.no.

Det gjøres også opptak av webinarene som publiseres på nettsiden etter at møtet er avholdt, slik at de kan fungere som opplæring senere. Link til webinarene [her](#).

3.2 Prosjekter

3.2.1 Revurdering av behandlingsmetoder og midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten

Helse- og omsorgsdepartementet gav i 2019 og 2020 de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge, oppdrag knyttet til revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten.

Arbeidet med oppdragene er en del av videreutviklingen i Nye metoder. Representanter fra aktørene i Nye metoder deltar i arbeidet og referansegruppen til Nye metoder er koblet på.

Følgende to oppdrag ble gitt i 2019 og er knyttet til utfasing av metoder:

"De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF og basert på prioriteringskriteriene, vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk, bl.a. grunnet manglende forskningsbasert dokumentasjon om effekt, eller fordi det er utviklet bedre og tryggere metoder. Det skal bygge på arbeidet gjort i England gjennom "The Evidence-based intervention programme" og andre internasjonale erfaringer. De regionale helseforetakene skal, i samarbeid med Helsedirektoratet, vurdere behov for å harmonisere nasjonale faglige retningslinjer og behov for

endringer i finansieringsordningene. De regionale helseforetakene skal orientere om status i arbeidet innen 1.november 2019. "

"De regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, skal i samarbeid med Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og øvrige aktører i Nye metoder utvikle modeller for utfasing av behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten i systemet for Nye metoder. Modellene skal tilrettelegge for å aktivt identifisere, selektere og vurdere behandlingsmetoder for utfasing gjennom for eksempel bruk av Real World Data og re-evaluering av behandlingsmetoder i bruk i spesialisthelsetjenesten. Det forutsettes at relevante internasjonale erfaringer på området trekkes inn i arbeidet. "

Oppdragene ble slått sammen til et felles prosjekt, Prosjekt revurdering av behandlingsmetoder, eller, kort: Revurderingsprosjektet.

I 2020 ble følgende oppdrag gitt fra Helse- og omsorgsdepartementet til RHF-ene:

«Det vises til to oppdrag til de regionale helseforetakene i 2019 om revurdering av behandlingsmetoder. De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF og i samarbeid med Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og øvrige aktører i Nye metoder videreføre arbeidet i 2020 i tråd med statusrapport av 1. november 2019, herunder pilotering av fem metoder. Ny status for arbeidet skal leveres innen 1. november 2020. De regionale helseforetakene må vurdere om det kan være behov for særskilt støtte til omstilling ved utfasing av tjenester i sykehus, for eksempel grunnet manglende forskningsbasert dokumentasjon om effekt eller fordi det er utviklet bedre og tryggere metoder».

Oppdraget som ble gitt i 2020 sa med andre ord at arbeidet som ble påbegynt i 2019 skulle videreføres. I tillegg ble også følgende oppdrag gitt i 2020:

«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten».

Opprinnelig var det planlagt å gjennomføre tilleggsoppdraget som en del Revurderingsprosjektet. Revurderingsprosjektet ble imidlertid utsatt inntil videre grunnet Covid-19 pandemien og det ble besluttet å gjennomføre tilleggsoppdraget separat (se under).

Arbeidet i Revurderingsprosjektet ble gjenopptatt høsten 2021. En mindre arbeidsgruppe jobbet med å utarbeide forslag til prosess for identifiserings- og revurderingsprosess. I den forbindelse ble hele prosessen fra identifisering til evt. implementering av beslutning gjenstand for vurdering. Ulike verktøy for understøtting og implementering av endring ble en del av diskusjonen. Arbeidet ble sett opp mot erfaringene som har kommet fra revurderingspilotene som så langt har vært behandlet i Nye metoder. Arbeidet vil fortsette i 2022.

Tilleggsoppdraget ble løst separat og ble levert til HOD innen fristen den 01.07.2021 i rapporten "Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i

Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten». Hovedtiltakene som foreslås i rapporten var følgende:

1. Aktørene i Nye metoder må i fellesskap operasjonalisere kriteriene og fastsette prosess for midlertidig innføring, inklusive hvordan usikkerhet skal håndteres i beslutningene og bruk av alternative prisavtaler. Kliniske eksperter må involveres i dette arbeidet.
2. Det må vurderes hvordan helseregistre og kvalitetsregistrene kan utvikles slik at de kan benyttes for spesifikk oppfølging knyttet til midlertidig innføring og revurdering.
3. Nødvendig samhandling med «Handlingsplan for kliniske studier» skjer via dialog med de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning. Dette inkluderer også å sikre dialog og samarbeid med aktuelle kliniske studier, inklusive IMPRESS.
4. Det bør vurderes om det er hensiktsmessig og av interesse å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig innføring er aktuelt.

Som eiere av Nye metoder har de regionale helseforetakene ansvar for oppfølging av tiltakene. Forslag til tiltak er dels overlappende med foreslåtte forbedringer i Evalueringen av Nye metoder.

3.2.2 Prosjekt: Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå

I 2021 fikk sekretariatet for Nye metoder ansvar for å starte opp et arbeid sammen med Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF for å tydeliggjøre kriteriene for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå. Det ble pekt på at det var viktig med deltagelse fra RHF-ene og Melanor (bransjeforeningen), samt brukerrepresentasjon. Dette arbeidet kom i gang på bakgrunn av diskusjon og beslutninger fra heldagsmøtet i Bestillerforum 08.01.2021 (sak 003-21) og møtet i Bestillerforum 15.02.2021 (sak 034-21).

Bakgrunnen for dette arbeidet er at det per i dag er delvis tilfeldig hvilke andre metoder enn legemidler som går igjennom Nye metoder på nasjonalt nivå. Hovedutfordringen er at det ikke har blitt utarbeidet klare kriterier for hva slags medisinsk utstyr (og andre metoder) som skal gå igjennom Nye metoder hverken på nasjonalt eller lokalt nivå. Folkehelseinstituttet har utfordringer med å vite hva spesialisthelsetjenesten mener er relevante metoder innenfor feltet, og uten kriterier eller tydelig kobling til innkjøp er det utfordrende å drifte en strategisk metodevarslingsfunksjon.

Arbeidet har vært organisert i en «Hovedgruppe» som har ansvar for å komme frem til kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal vurderes i Nye metoder. Denne gruppen har hatt to møter i 2021 og består av: Folkehelseinstituttet, De regionale helseforetakene, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet, Sykehusinnkjøp HF, Brukerrepresentanter (Bestillerforum og Beslutningsforum), Melanor, Sekretariatet for Nye metoder, Statens legemiddelverk – Medisinsk Utstyr.

Videre har man etablert en «Intern gruppe» som vil arbeide frem forslag til ulike retninger for kriterier som deretter vil være basis for diskusjon i hovedgruppen. Denne gruppen har hatt to møter i 2021 og består av: Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF, Sekretariatet for Nye metoder.

I første møte med hovedgruppen ble det diskutert hvilke behov hver enkelt aktør har, og hva som har fungert og ikke fungert med de eksisterende kriteriene for vurdering av medisinsk utstyr i Nye metoder. Det ble foreslått å ta utgangspunkt i eksisterende veiledende kriterier og jobbe videre med disse. Den interne gruppen så behov for å starte med å beskrive og kartlegge dagens situasjon. I tillegg ble det pekt på behovet for å se til andre prosjekter som er under arbeid som f.eks. Revurderingsprosjektet og evalueringen av Nye metoder. Melanor ble også invitert til å beskrive dagens situasjon for industrien.

Kartleggingen ble presentert for hovedgruppen i desember hvor også Statens legemiddelverk ble invitert inn i for å fortelle om det nye regelverket rundt medisinsk utstyr.

Det videre arbeidet i 2022 vil basere seg på denne kartleggingen samt evt. føringer fra de regionale helseforetakene.

3.3 Fageksperter

I heldagsmøtet i Bestillerforum 08.01.2021 ble fageksperter og innhenting av innspill diskutert (sak 001-21 og 002-21), se også etterfølgende møte 15.02.2021 (sak 034-21). På bakgrunn av dette har Sekretariatet for nye metoder koordinert et arbeid der RHF-koordinatorene, Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk har deltatt. Gruppen har jobbet med et forslag til en ny rutine for rekruttering av fageksperter fra de regionale helseforetakene til arbeidet med metodevurderinger. Forslaget går ut på at fageksperter fremover alltid skal rekrutteres per oppdrag (metodevurdering) og at man går bort fra dagens liste over klinikere innen ulike fagområder som kan bidra i flere metodevurderinger. Det vektlegges at de regionale helseforetakene må ha rutiner for hvem som kan representere dem i arbeidet.

Det er også foreslått at informasjonsmateriell oppdateres. Formålet med arbeidet er å bidra til bedre forankring, kvalitet og medvirkning. Arbeidet vil følges opp i Bestillerforum i 2022.

4.0 Eksempler på saker drøftet i Bestillerforum for nye metoder

4.1 Verktøystøtte for Nye metoder inklusive nye nettsider

Dagens verktøystøtte for Nye metoder understøtter ikke prosessene for samhandling og saksbehandling på en helhetlig måte. Det brukes i dag en rekke forskjellige verktøy og stegene mellom verktøyene er manuelle. Det brukes i stor grad e-post for utveksling av informasjon, det er mye manuell håndtering av dokumenter og nettsiden, nyemetoder.no, driftes på en utdatert plattform.

Det ble igangsatt en konseptfase for å utrede alternativer for å etablere ny verktøystøtte for Nye metoder. Konseptfasen hadde en varighet på ca. seks måneder fra november 2020 til juni 2021. Siste styringsgruppemøte ble avholdt 21. juni.

I starten av 2021 arbeidet prosjektet i hovedsak med behovs- og prosesskartlegging. Det ble gjennomført intervjuer og arbeidsmøter med interessenter og brukere for å innhente behov og kartlegge gevinster ved ny verktøystøtte. Behovene ble fordelt i ulike funksjonelle områder.

Prosjektet startet i løpet av våren 2020 utredning og analyse av ulike løsningsalternativer. Prosjektet hadde til nå arbeidet ut fra plassering av en ny løsning i Helse Sør-Øst RHF der sekretariatet er plassert administrativt. Det ble underveis i arbeidet klart at en løsning bør være nasjonal og plasseres hos Norsk helsenett (NHN). Prosjekteier og Styringsgruppen besluttet å avslutte arbeidet som planlagt i juni 2021 og la AD-møtet ta beslutningen om fremtidig arbeid.

AD-møtet, bestående av de administrerende direktørene i de fire regionale helseforetakene, besluttet i august 2021 at det gjestående arbeidet i konseptfasen skulle ferdigstilles under ledelse av NHN. I det samme AD-møtet ble det også besluttet at Nye metoder skal delta inn i anskaffelse av ny nettløsning i regi av NHN. Nye metoder blir i denne sammenhengen en av flere deltakere i det interregionale prosjektet til Felles nettløsning for spesialisthelsetjenesten (FNSP).

NHN bekreftet overfor RHF-ene at de har mottatt en bestilling om å ferdigstille konseptfasen, og det er etablert en dialog om videre prosess.

4.2 Språk i metodevurderingsrapporter

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. Bestilleforum har diskutert dette og det ble utarbeidet et notat med fordeler og ulemper med norsk og engelsk i metodevurderinger.

Med bakgrunn i dette kom Bestilleforum frem til følgende anbefaling som også ble støttet i fagdirektørmøtet 31. august 2021 og referatført i Beslutningsforum 22. november 2021:

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.

4.3 Håndtering av covid-19 legemidler

Det er blitt metodevarslet flere legemidler til behandling av covid-19 i 2021. Håndteringen av denne typen legemidler har blitt diskutert i Bestillerforum og man har kommet frem til at beslutninger om innkjøp og bruk av legemidler til behandling av covid-19 fortsatt gjøres i en beredskapssituasjon som krever raske avgjørelser basert på begrenset dokumentasjon. Det er forventet at det vil komme mange legemidler på området fremover. Nye metoder er i sin nåværende form ikke egnet til å håndtere behov for raske beslutninger i en beredskapssituasjon.

Det jobbes med å få på plass en prosedyre for hvordan slike metoder skal håndteres i Nye metoder.

5.0 Monitorering

Sekretariatet for Nye metoder fikk i 2015 oppdrag fra HOD om å utvikle tiltak for å monitorere, evaluere og informere om bruken av nye metoder.

Monitorering av Nye metoder er en viktig del av oppfølgingen og målsetningen er at data som presenteres fra arbeidet skal gi muligheter for å følge med på hva som skjer i Nye metoder.

5.1 Monitorering av de ulike fasene i Nye metoder

Prosessene i Nye metoder forløper i flere faser; fra innsending av et forslag / metodevarsel til endelig beslutning fattes i Beslutningsforum for nye metoder og implementering i handlingsprogram og retningslinjer. Hvert trinn monitoreres for seg.

Sekretariatet for Nye metoder bruker egne registrerte data i monitoreringsarbeidet. I tillegg innhentes data om tidsbruk fra utrederinstansene og RHF-ene.

5.1.1 Metoder i Nye metoder

Fra 2020 har Nye metoder gått fra å dele inn metoder i «legemidler» og «ikke-legemidler», til å dele inn i:

- Legemidler
- Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester
- Prosedyrer og organisatoriske tiltak

I tillegg vil de fleste metoder være kategorisert under et av totalt 18 fagområder.

I løpet av 2021 ble det meldt inn totalt 151 forslag og metodevarsler for vurdering i Nye metoder, fordelt på 134 metoder innen «Legemidler», 9 metoder innen «Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester» og 8 metoder innen «Prosedyrer og organisatoriske tiltak».

Det ble meldt inn 33 forslag, 111 metodevarsler og 7 metoder basert på innspill fra f.eks. Bestillerforum eller eksterne aktører. Totalt 151 metoder.

Inndeling fra 2013-2019 hvor metoder ble delt inn i «Legemidler» og «Ikke-legemidler»

År	Legemidler	Ikke-legemidler	Totalsum
2013	29	8	37
2014	31	11	42
2015	37	25	62
2016	64	40	104
2017	106	16	121
2018	107	26	133
2019	102	26	128

Inndeling fra 2020-2021 for metoder meldt inn til Nye metoder

År	Legemidler	Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Totalsum
2020	121	10	11	142
2021	134	9	8	151

5.1.2 Kategorier for innsendte forslag / metodvarsler

Siden 2020 har Nye metoder kategorisert metoder innenfor 18 ulike fagområder. Det er ikke alle metoder som lar seg kategorisere innenfor et fagområde og da har man stoppet på metodetype. Denne kategoriseringen er under utvikling og endringer kan forekomme underveis ettersom indikasjoner etter markedsføringstillatelse også kan endre seg.

For metoder meldt inn til Nye metoder i året 2020 og 2021 har vi følgende fordeling per nå:

Fagområder	2020	2021
Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin	1	0
Blodsykdommer	8	9
Endokrine sykdommer	5	5
Gynekologiske sykdommer og fødsel	1	2
Hjerte- og karsykdommer	3	3
Hudsykdommer	6	5
Immunologi	3	2
Infeksjonssykdommer	8	9
Kreftsykdommer	53*	59*
Lunge- og luftveissykdommer	2	5
Mage- og tarmsykdommer	3	7
Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer	13	12
Nevrologi	14	15
Psykiske lidelser og ruslidelser	3	1
Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer	3	2
Øre-, nese- og halssykdommer	0	1

Øyesykdommer	2	5
Tomme	10	9
Oppdaterte varsel	4	0
Sum	142	151

*Videre har vi delt inn fagområdet «Kreftsykdommer» i 11 fagområder. For årene 2020 og 2021 ser inndelingen slik ut:

*Kreftsykdommer	2020	2021
Bein- og bløtvevskreft	0	0
Blod- beinmargs- og lymfekreft	14	20
Brystkreft	4	8
Mage- og tarmkreft	9	7
Gynekologisk kreft	4	3
Hode- og halskreft	0	0
Hudkreft	0	3
Lungekreft	8	7
Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer	6	8
Kreft i sentralnervesystemet	0	1
Skjoldbruskkjertelkreft	4	2
Tomme	4	0
Sum	53	59

5.1.3 Oppdrag gitt til utrederinstansene fra Bestillerforum for nye metoder

Det ble gitt totalt 123 oppdrag til utrederinstansene i 2021, hvor 15 oppdrag gikk til Folkehelseinstituttet og 108 oppdrag til Statens legemiddelverk. Dette er totalt antall oppdrag gitt i 2021 og gjenspeiler ikke hvor mange av de nye metodene meldt inn i 2021 som fikk oppdrag om en nasjonal metodevurdering eller ikke.

Alle oppdrag om metodevurderinger i legemiddelsaker omfatter også oppdrag om prisnotat til Sykehusinnkjøp HF.

Det er viktig å merke seg at selv om navngivningen på type oppdrag er ganske lik for Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet, så kan innholdet i metodevurderingen være ulik. Les mer om de ulike typene metodevurderinger til Statens legemiddelverk og til Folkehelseinstituttet [her](#).

Oppdrag til Statens legemiddelverk fordelt på type oppdrag

Type oppdrag	Antall
Forenklet metodevurdering (A). SLV	6
Forenklet metodevurdering (B). SLV	14
Hurtig metodevurdering (C). SLV	53
Forenklet metodevurdering (D). SLV	35
Totalt	108

Oppdrag til Folkehelseinstituttet fordelt på type oppdrag

Type oppdrag	Antall
Forenklet metodevurdering (A). FHI	4
Forenklet metodevurdering (B). FHI	0
Forenklet metodevurdering (C). FHI	1
Forenklet metodevurdering (D). FHI	2
Hurtig metodevurdering. FHI	3
Fullstendig metodevurdering	3
Notat	1
Forarbeid/kartlegging 2021.Oppdrag gitt i 2021	1
Totalt	15

5.2 Håndtering av ferdigstilte metodevurderinger

Bestillerforum gjennomgår utkast til metodevurderinger, med eventuelt tilhørende prisnotat, og tar stilling til om oppdraget er besvart og om saken er klar til å sendes til beslutning. Når Bestillerforum har klarert at et oppdrag er svart ut, sendes metodevurderingen og eventuelt prisnotat til de fire RHF-ene ved fagdirektørene og deres sekretariat. Samtidig publiseres metodevurderingen på nyemetoder.no. RHF-ene forbereder så, i en intern prosess, en sak som legges frem for beslutning.

6.0 Referansegruppen til Nye metoder

Nye metoder har en referansegruppe sammensatt av representanter fra pasient- og brukerorganisasjoner, profesjonsforeninger, universitetene, forskningsmiljøene, helse- og omsorgstjenesten, primærhelsetjenesten, industrien og produsenter/leverandører av metoder. Referansegruppen ble oppnevnt av Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) i 2013.

Mandat: «Forum for innspill som kan bidra til å kvalitetssikre, videreutvikle og evaluere Nye metoder.

Følgende organisasjoner deltar:

Apotekforeningen, Den norske legeforening, Fagforbundet, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon (FFO), Kreftforeningen, LabNorge (Norske Laboratorieleverandørers Forening), Legemiddelindustriforeningen (LMI), Medtek Norge, Norges Ingeniør og Teknologorganisasjon (NITO), Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Norsk Industriforening for generiske legemidler (NIGel), Norsk Ergoterapeutforbund, Norsk Farmaceutisk Forening, Norsk

Fysioterapeutforbund, Norsk Sykepleierforbund, Statens helsetilsyn, Teknologirådet, Universitetet i Oslo og Universitetet i Stavanger.

Aktørene i Nye metoder er også representert i Referansegruppen som observatører.

Referansegruppen har hatt ett møte i 2021. Tema som ble tatt opp på møtet var: Prosjektet «Verktøystøtte for Nye metoder», prosjektet «Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå», brukarmedvirkning og fagekspert.

7.0 Dialogmøter

Sekretariatet for Nye metoder arrangerer dialogmøter med de enkelte aktørene i Nye metoder. Sekretariatet har etablert egne møteplasser for alle aktørene i Nye metoder og med Legemiddelindustrien (LMI) og medisinsk utstyrsindustrien (Melanor). I løpet av 2021 ble det arrangert dialogmøter med Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF (legemidler) og Melanor.

8.0 Evaluering av Nye metoder

Høsten 2021 leverte Proba Samfunnsanalyse en evaluering av Nye metoder utført på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Pasient- og brukerorganisasjoner, fagmiljøer, legemiddelindustrien og andre aktører har gitt innspill til evalueringen. Anbefalingene i rapporten dreier seg i hovedsak om å tilpasse systemet bedre mot persontilpasset medisin og medisinsk utstyr, om mer åpenhet og medvirkning i prosessene og tidsbruken for godkjenning av nye metoder.

Proba har gjennomført intervjuer med bl.a aktørene i Nye metoder og deltatt som observatør i et av møtene til Bestillerforum.

Aktørene har fått oppdrag gjennom sine Oppdragsdokumenter for 2022 om å følge opp evalueringen og det vil også være tema for heldagsmøte i Bestillerforum i 2022.

9.0 Noen erfaringer fra brukerrepresentant i Bestillerforum for nye metoder

Øystein Kydland har vært brukerrepresentant i Bestillerforum i litt over et år og deler her litt av sine erfaringer. Han forteller: - «Det er et vanskelig arbeid med mange saker og et høyt tempo i møtene. Det er også mye sykdom og smerte som ligger mellom linjene i nesten hver sak. Og noen ganger blir ikke resultatet som vi brukerrepresentanter skulle ønske».

Samtidig er Kydland glad for at pasienter og pårørende nå er på plass også i denne sammenhengen: - «Ikke noe om oss uten oss».

Som brukerrepresentant i Nye metoder opplever Kydland noen dilemmaer og utfordringer som han ønsker å peke på. Et eksempel gjelder aldersgrensene som brukes for noen metoder: - «Når man for eksempel setter en 18-årsgrense, vil en 19-åring som skal begynne livet noen ganger da ikke få medisinen som kan gi et annet liv. Det samme gjelder når andre aldersgrenser settes. Grepet kan forstås og det er jo bedre at noen kan få enn at ingen får. Men det er noe som er etisk vanskelig her».

Han ser også en utfordring når det gjelder nye indikasjoner for eksisterende metoder: «Hadde det gått an å gjøre dette mer fleksibelt og mer innretta på ei framtid der stadig flere virkestoffer får nye indikasjoner?»

Kydland trekker frem at det er mange og vanskelige saker som behandles i Bestillerforum, med store konsekvenser og korte tidsfrister. «Det gjelder å ikke bli fartsblind her, dette handler om store konsekvenser for noen enkeltmennesker».

Han mener også at det fremdeles går for sakte i Nye metoder og peker både på industriens ansvar og at saksbehandlings- og utredningskapasiteten ikke er ubegrenset: «Det er ikke godt å si hvordan man kan få det til å gå fortere, men mange pasienter har dårlig tid.»

Kydland oppsummerer året som brukerrepresentant og sitt syn på Nye metoder slik: «Nye metoder-systemet får hard medfart. Som brukerrepresentant ser jeg mer og mer på dette som et nødvendig onde. Noen må passe litt på, og sørge for ordning og reda.»

Saksnummer: 044-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	04.02.2022

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjennelse:

ID2020_071 Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020)

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Aptimyda) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 04.02.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_007 Cemiplimab (Libtayo) til behandling av voksne med lokalavansert basalecellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med hedgehog-signalveihemmer

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020)

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Aptimyda) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 04.02.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basalecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Dette ble 04.02.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 045-22 Eventuelt