

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Digitalt / Telefon

Tidspunkt: Mandag 15. februar kl. 10:45-11:45

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/ leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
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/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Håvard Loftheim
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Björn Gustafsson

- Sak 033-21 Protokoll fra møte 18. januar 2021. *Til godkjenning.*
- Sak 034-21 Protokoll fra Heldagsmøte Bestillerforum RHF 8. januar 2021. *Til drøfting.*
- Sak 035-21 Forslag: ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. *Til drøfting.*
- Sak 036-21 Forslag: ID2021_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi. *Til drøfting.*
- Sak 037-21 Forslag: ID2021_022 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. *Til drøfting.*
- Sak 038-21 Forslag: ID2021_023 Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. (Ses sammen med ID2018_066) *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 039-21 Forslag: ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering. *Til drøfting.*
- Sak 040-21 Metodevarsel: ID2021_020 Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur. Revurdering. *Til drøfting.*
- Sak 041-21 Metodevarsel: ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. *Til drøfting.*
- Sak 042-21 Metodevarsel: ID2021_026 Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON). *Til drøfting.*
- Sak 043-21 Metodevarsel: ID2021_027 Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B). *Til drøfting.*
- Sak 044-21 Metodevarsel: ID2021_028 Normalt humant immunglobulin (Octagam) til behandling av dermatomyositt. *Til drøfting.*
- Sak 045-21 Metodevarsel: ID2021_029 Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose. *Til drøfting.*
- Sak 046-21 Metodevarsel: ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang. *Til drøfting.*
- Sak 047-21 Metodevarsel: ID2021_031 Daratumumab (Darzalex) og pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residerende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling. *Til drøfting.*
- Sak 048-21 Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2019_063_Pembrolizumab (Keytruda). Notat fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 049-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag. ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskeltrofi. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. *Til orientering.*
- Sak 050-21 ID2017_001 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskeltrofi – oppfølging av beslutning i sak 19-2018 og 126-2018 i Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og nasjonal faggruppe. *Til drøfting.*
- Sak 051-21 Årsoppsummering Bestillerforum RHF 2020. *Til orientering.*
- Sak 052-21 Referat fra Referansegruppen 7. desember 2020. *Til orientering.*
- Sak 053-21 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 18. januar 2021.

man. 18 januar 2021, 11.05 - man. 18 januar 2021, 12.05

Skype/telefon

Deltakere

Björn Gustafsson, Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Ingrid Espe Heikkilä, Gunn Fredriksen, Håvard Loftheim, Hanne Husom Haukland, Øystein Kydland, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 008-21. Protokoll fra 14. desember 2020. Til godkjenning.

Protokoll fra møtet 14.12.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 009-21. Forslag: ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes. Til drøfting.

Det er stort spenn i type operasjon avhengig av hvilken pasientpopulasjon det gjelder og en vurdering må spesielt ta hensyn til organisatoriske, etiske og juridiske aspekter. Folkehelseinstituttet har ikke funnet mye dokumentasjon, og pasientgrunnlaget på enkeltområdene er svært begrenset.

Dette er en problemstilling som bør drøftes på nasjonalt nivå. En fullstendig metodevurdering vil imidlertid være ressurskrevende og dersom oppdraget ikke avgrenses hensiktsmessig, er det usikkert om arbeidet vil stå i forhold til hva vurderingen kan brukes til.

Bestillerforum RHF ser behov for ytterligere informasjon før det eventuelt blir gitt et oppdrag om nasjonal metodevurdering. Forumet ber om at det innhentes informasjon fra relevante kliniske miljøer, i tillegg til å kontakte nordiske kolleger for å se om en metodevurdering kan løses i form av nordisk samarbeid.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for nye metoder utarbeide et notat hvor bruken av metoden kartlegges nærmere ved å innhente informasjon fra relevante kliniske miljø. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Sak 010-21. Forslag: ID2021_002 Polyetylen implantat til bruk ved ørerekonstruksjoner ved mikroti. Til drøfting.

Bestillerforum RHF ser behov for en nasjonal metodevurdering.

Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet er begrenset og mer eller mindre kartlagt allerede.

Antakelig flere aktuelle leverandører slik at det ikke vil være aktuelt med hurtig metodevurdering.

Rekruttering av fageksperter fra RHF-ene i henhold til etablert praksis i Nye metoder. Det er sannsynligvis høyst relevant å koble inn forslagstillere, og de andre regionene tar stilling til hvem som eventuelt bidrar fra dem.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (type A, beslutningsstøtte) med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for polyetylen implantat til bruk ved ørerekonstruksjoner ved mikroti.

Sak 011-21. Forslag: ID2021_003 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakrefte. Revurdering av ID2018_034. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakrefte.

Sak 012-21. Oppdatert metodevarsel: ID2018_050 Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller (Spectra Optia Alpheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. Til drøfting.

Metoden er etter det Bestillerforum RHF er kjent med i bruk ved sykehus i samtlige regionale helseforetak, og det har ikke kommet inn informasjon som tilsier at det er behov for en revurdering. Retningslinje/ metodevurdering fra NICE (National Institute for Health and Care Excellence) anbefaler bruk.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 013-21. Metodevarsel: ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom. Til drøfting.

Beslutning

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.

Sak 014-21. Metodevarsel: ID2021_005 Tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 015-21. Metodevarsel: ID2021_006 Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 016-21. Metodevarsel: ID2021_007 Cemiplimab (Libtayo) til behandling av voksne med lokalavansert basalellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med hedgehog-signalveihemmer. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cemiplimab (Libtayo) til behandling av voksne med lokalavansert basalellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med hedgehog-signalveihemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 017-21 Metodevarsel: ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) til førstelinjehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 /.../ som har: - lokalavansert NSCLC /.../ - metastatisk NSCLC. Til drøfting.

Det vurderes at det ikke er behov for å gi et separat oppdrag for å vurdere de diagnostiske tester for PD-L1-uttrykk som eventuelt trengs for å ta i bruk dette legemiddel.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cemiplimab (Libtayo) til førstelinjehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitiv kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 018-21. Metodevarsel: ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Sak 019-21. Metodevarsel: ID2021_010 Zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres av Statens legemiddelverk for zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 020-21. Metodevarsel: ID2021_011 Tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin. Til drøfting.

Beslutning

En kort beskrivelse av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 021-21. Metodevarsel: ID2021_012 Setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien.

Sak 022-21. Metodevarsel: ID2021_013 Bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter. Til drøfting.

Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS kommer tilbake til Bestillerforum RHF med forslag på egnet løp for forenklet metodevurdering etter avklaring med relevant LIS-spesialistgruppe.

Beslutning

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum RHF med et forslag til nærmere spesifisering av oppdraget.

Sak 023-21. Metodevarsel: ID2021_014 Filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. Til drøfting.

Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS kommer tilbake til Bestillerforum RHF med forslag på egnet løp for forenklet metodevurdering etter avklaring med relevant LIS-spesialistgruppe.

Beslutning

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. Valg av spesifikt løp for forenklet metodevurdering, må avklares med relevant LIS-spesialistgruppe. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum RHF med et forslag til nærmere spesifisering av oppdraget.

Sak 024-21. Metodevarsel: ID2021_015 Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA). Til drøfting.

Bestillerforum RHF er oppmerksom på at firma ønsker en forenklet vurdering. Bestillerforum RHF vurderer at budsjettkonsekvensene ikke er ubetydelig og ser behov for en hurtig metodevurdering.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt.

Sak 025-21. Metodevarsel: ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. Til drøfting.

Det har kommet innspill om at man også bør vurdere pasienter med kronisk rhinitt. Statens legemiddelverk kan ikke se at det på nåværende tidspunkt foreligger en søknad om markedsføringstillatelse for en slik indikasjon.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper.

Sak 026-21. Metodevarsel: ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilt syndrom. Til drøfting.

Beslutning

En oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilt syndrom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 027-21. Metodevarsel: ID2021_018 Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1. Til drøfting.

Beslutning

En kort beskrivelse av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 028-21. ID2018_104 Nivolumab - ipilimumab som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft /../ MT trukket. Avbestille testoppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet. Til orientering.

Beslutning:

Folkehelseinstituttet kan avslutte sin del av oppdraget med å vurdere den tilhørende testen til metoden ID2018_104 som en konsekvens av beslutningen i sak 232-20 D fra 14.12.2020.

Sak 029-21. ID2020_089: Ponesimod til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) – endring av bestilling. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting.

Sykehusinnkjøp HFs spesialistgruppe på multipel sklerose (MS) har 21.09.2020 vurdert at ponesimod, for hovedparten av pasientene, er faglig likeverdig med de øvrige S1P-reseptormodulatorene fingolimod og ozanimod når det gjelder effekt og bivirkninger.

Bestillerforum RHF vurderer at det er tilstrekkelig med et prisnotat, og tidligere beslutning endres.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for ponesimod (Vivmori) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).

Sak 030-21. Oppdrag ID2020_047: Meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser. Endring av bestillingsordlyd. Til drøfting.

Bestillerforum RHF ser behov for å få belyst effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med meksiletin sammenliknet med lamotrigin.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Sak 031-21. Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. ID2020_103. Til orientering.

Beslutning:

Endringen tas til orientering og metodesiden er oppdatert med gjeldende oppdragstekst.

Sak 032-21. Eventuelt.

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer: 034-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	05.02.2021

Protokoll og oppfølging fra heldagsmøte i Bestillerforum RHF 8. januar 2021.

Hva saken omhandler i korte trekk

Heldagsmøte i Bestillerforum RHF ble gjennomført fredag 8. januar. Det er laget en protokoll som er vedlagt saken. Flere av diskusjonspunktene førte til at det ble formulert utviklingsoppgaver der flere av aktørene i Nye metoder vil bli involvert. Det ble poengtert under møtet at det er viktig å prioritere blant alle oppgaver og initiativ.

Utviklingsoppgaver - prioritering av oppgaver til diskusjon

Det er behov for diskusjon som leder til en prioritering av hva vi begynner med å fokusere på. Bestillerforum RHF må ta inn i vurderingen at konseptfasen for prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder er en prioritert oppgave som vil kreve en del ressurser fra sekretariatet våren 2021. Under listes oppgaver til hver sak i heldagsmøtet med forslag til prioritering fra sekretariatet.

Sak 001-21 og 002-21. Innspillsprosessen før Bestillerforum RHF og fageksperter i metodevurderingsarbeidet

- Sekretariatet for Nye metoder og RHF-koordinatorene utarbeider en kommunikasjonsplan som omfatter alle nivåene ut mot klinikerne. Kommunikasjonsplanen skal inkludere hele Nye metoder når det gjelder fageksperter, dekke alle nivåer i organisasjonen (også toppledere) og inkludere forslag til tiltak.
- Det settes ned en arbeidsgruppe med representanter fra Sekretariatet for nye metoder, RHF-koordinatorene, Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet for å utarbeide forslag til tiltak for å øke kjennskapen til Nye metoder hos klinikerne. Sekretariatet koordinerer arbeidet. Kommunikasjonsplanen og tilhørende tiltak presenteres for Bestillerforum RHF.
- Arbeidsgruppen skal også utarbeide forslag til en prosedyre som viser en modell hvor klinikerne involveres på et tidlig tidspunkt og hvor hele prosessen i Nye metoder sees i sammenheng.

- RHF-koordinatorene lager en oppsummering på tiltak som fungerer for å få inn innspill og identifisere fagekspertene til Nye metoder. Et slikt «Best practice» dokument kan brukes til å lære av hverandre og bidra til styrket koordinering på tvers av regionene.

Forslag til prioritering fra sekretariatet – til diskusjon:

- Sekretariatet og RHF-koordinatorene starter et arbeid som foreslår tiltak rettet mot ledere/fagdirektører på RHF- og HF-nivå. Forslagene forankres hos de regionale fagdirektørene og presenteres for Bestillerforum RHF. Oppsummering av praksis som utarbeides av RHF-koordinatorene brukes inn i dette arbeidet.
- Det pågående Verktøystøtteprosjektet vil bl.a. inkludere kartlegging av dagens prosesser for klinikerinvolvering og klinikerbehov. Sekretariatet foreslår at vi kommer tilbake til Bestillerforum RHF med et forslag til prioritering av de andre oppgavene når vi har leveranser på tema fra prosjektet å vise til.

Sak 003-21. Medisinsk utstyr på nasjonalt nivå

- Starte et overordnet prosjekt som skal resultere i gode kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå. Sekretariatet for Nye metoder får ansvar for å koordinere prosjektet sammen med Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF. Viktig med bred deltagelse i prosjektet. Helseregionene må være med og RHF-koordinatorene peker på hvem som bør delta fra regionene. Bransjeorganisasjonen Melanor må også inkluderes i arbeidet på et eller annet nivå, og brukerrepresentasjon må sikres. Sekretariatet sender ut invitasjon til et første møte.
- Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF fortsetter arbeidet med å finne ut hvordan man kan prioritere hvilke metoder som er viktige å gjøre en nasjonal metodevurdering på når det gjelder nasjonale anbud som Sykehusinnkjøp HF gjennomfører. Dette blir et underliggende arbeid til det overordnede prosjektet og initiativene må ses i sammenheng.

Forslag til prioritering fra sekretariatet – til diskusjon:

- Starte det overordnede prosjektet ved at sekretariatet for Nye metoder innkaller til et første møte i april.

Sak 004-21. Strategi for mini-metodevurdering i Nye metoder

- Alle er enig om at mini-metodevurdering er et bra verktøy på lokalt nivå, men at det også er noen utfordringer.
- Det ble ikke konkludert om mini-metodevurderinger kan brukes på nasjonalt nivå i noen form.
- Det videre arbeidet med strategien må sees i sammenheng med prosjektet på medisinsk utstyr på nasjonalt nivå (Sak 003-21), hvor det skal arbeides med kriterier for hvilke metoder som skal vurderes på lokalt og nasjonalt nivå i Nye metoder.

Forslag til prioritering fra sekretariatet – til diskusjon:

NYE METODER

- Folkehelseinstituttet har ansvar for det videre arbeidet med strategien for mini-metodevurdering. Arbeidet med strategien må sees i sammenheng med prosjektet på medisinsk utstyr på nasjonalt nivå (som nevnt over), hvor det skal arbeides med kriterier for hvilke metoder som skal vurderes på lokalt og nasjonalt nivå i Nye metoder.

Vedlegg

1. Protokoll fra heldagsmøte i Bestillerforum RHF 8. januar 2021

Protokoll fra heldagsmøte i Bestillerforum RHF

fre. 08 januar 2021, 09.00 - fre. 08 januar 2021, 13.00

Skype

Deltakere

Baard-Christian Schem, Bjørn Gustafsson, Geir Tollåli, Jan Frich, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Merete Kile Holtermann, Helene Arentz-Hansen, Trygve Ottersen, Anna Stoinska-Schneider, Sari Ormstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Hege Stugård Bue, Ingrid Bettum, Ingrid Espe Heikkilä, Runar Skarsvåg, Victoria Dahl, Asbjørn Mack, Tommy Juhl Nielsen, Ole Tjomsland, Håvard Loftheim, Anne Kristine Lehmann, Frode Lindemark, Gunn Fredriksen, Henrik Andreas Sandbu, Hanne Husom Haukland, Øystein Kydland, Michael Vester, Barbra Schjoldager Frisvold, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Ellen Nilsen, Hege Fredhall, Samuel Samony

Møteprotokoll

Sak 001-21 og Sak 002-21. Innspillsprosessen før Bestillerforum RHF – målsetning og tiltak. Fageksperter i metodevurderingsarbeidet - hvordan sikre geografisk og faglig bredde.

Helene Örtwagen, Sekretariatet for Nye metoder innledet om status på området, og begge sakene ble presentert samtidig.

Nye metoder sitt behov for klinikerinvolvering er utfordrende allerede i dag. Behovet vil ikke avta fremover men vil snarere øke, også med tanke på persontilpasset medisin. Målsetningene med klinikerinvolvering er flere. Et viktig punkt er å få inn komplementerende informasjon til det som står i metodevarsler og informasjon fra firma. Ved revurderinger er det viktig å ha med alle aktører/instanser når en skal endre praksis. Fagmiljøene må være kjent med metoder som er i Nye metoder, og klinikere og fagmiljø bør være med fra tidlig i prosessen.

Arbeidet som fagekspert honoreres ikke spesielt men skal være en del av arbeidet ved HF-et. Klinikerinvolvering er viktig både for kvaliteten i arbeidet som gjøres og for legitimiteten til Nye metoder.

Lederforankring er pekt på av flere som viktig for å oppnå klinikerinvolvering. Det er få fageksperter innen hvert område og arbeidsbyrden kan bli veldig høy, spesielt for enkelte. Tilstrekkelig bredde er viktig slik at det ikke kun er en fagekspert som stiller opp i alle vurderingene. Arbeidet er ulikt prioritert i de ulike RHF-ene / HF-ene. Per i dag er det ikke noe verktøystøtte som sikrer at innspill som er kommet inn tidlig i prosessen tas med videre til senere deler av prosessen.

Det er flere tilnærminger til arbeidet:

- Fortsette å se de to prosessene vi har i dag, for henholdsvis innspill før Bestillerforum RHF og fageksperter i metodevurderingsarbeidet, uavhengig av hverandre og vurdere tiltak for å forbedre hver enkelt av prosessene. Det kan for eksempel dreie seg om forbedret lederforankring, etablering av noen felles prinsipper for rekruttering og informasjonsinnhenting.
- Velge å se involvering av klinikere og de ulike prosessene i tettere sammenheng gjennom alle trinnene. Et konkret forslag her er å gi avdelinger et samlet oppdrag om å gi faglige bidrag til en metode, både innspill til utforming av oppdrag (metodevarslene), og fagekspertise til metodevurderingen. Dette kan også inkludere bidrag i forberedelsene frem mot beslutning.

Innspill / diskusjon:

- Klinikerinvolvering er veldig viktig inn i metodevurderingsarbeidet. Nye metoder er helt avhengig av å få innspill da det ikke er alt det er studier på. Viktig også med innspill til metodevarsler for å få vite hvor klinisk relevant metoden er.
- I Helse Vest sendes metodevarsler ofte til fire sykehus. To klinikere sitter sammen med RHF-koordinator når det jobbes med å innhente innspill til metodevarslene. Nyttig med bred klinikerinvolvering, da er det lettere å implementere beslutningene senere. Bekymret for å overlate til avdelingene da de er veldig travle- hvem skal ta seg av det?
- I Helse Midt-Norge sendes metodevarsler alltid via klinikkleidelsen. Har nok kommet dit nå at dette bør koordineres på en bedre måte. Fagmiljø/fageksperter som gir innspill på metodevarsel bør også gi innspill på hva slags type metodevurdering det er hensiktsmessig å gjennomføre basert på tilgjengelige data. Det er et godt innspill at fageksperter som gir innspill til metodevarsler også er med videre i prosessen til metodevurdering osv.
- Per nå er det lagt opp til at RHF-koordinatorene skal prioritere forslag/metodevarsler opp mot hverandre, men det er vanskelig for den enkelte RHF-koordinator å gjøre en slik prioritering.

- Klinikkledere bør ha et større ansvar for hvilke fagområder systemet skal ha fageksperter til.
- Det er et bra forslag å knytte fageksperter som har gitt innspill tidlig i prosessen til senere trinn, da de allerede har vist interesse. Tidlig involvering av klinikere er spesielt viktig ved utforming av start- og stoppkriterier.
- En utfordring er identifisering av metoder som ikke er legemidler som er aktuelle å metodevarsle og senere metodevurdere. Klinikere er de som vet hva som skjer på utviklingssiden og bør gi innspill slik at det vurderes metoder som er relevante tidsmessig (ikke kommer for sent eller for tidlig).
- Forespørsler om innspill og klinikerinvolvering bør gå i linjen og ikke til enkeltpersoner. Det vil sørge for bedre kontinuitet, og at det ikke kun blir innspill fra enkeltklinikere. Viktig for å forankre slik at leder vet hvilken jobb som kreves og vet hva som skjer i Nye metoder. Mange opplever at de ikke har tid til å gi innspill.
- Det er ofte små fagmiljøer og generelle avdelinger. Mer uforpliktende å komme med innspill på metodevarsel enn at en skal forplikte seg til videre arbeid med metodevurderinger.
- Er det noe mer som kan gjøres på kommunikasjonssiden? Arbeidet må synliggjøres bedre. Nye metoder har mye å gå på i kommunikasjonsarbeidet ut mot klinikerne, men det er et ressurs spørsmål. Kan det skrives en artikkel «hvordan jobber vi i Nye metoder» i ulike tidsskrift – være mer frempå.
- Det er ikke bare Nye metoder som har behov for klinikerinvolvering. Hvordan tenker lederne at klinikerne skal prioritere tiden sin? Klinikere må få tid til faktisk å bidra i metodevurderingsarbeidet og ikke bruke egen fritid.
- Det kan være utfordrende å innhente innspill fra personer som er helt frikoblet fra de som har ansvar for ressurser etc., slik at det er en fordel hvis rekrutteringen og innspillene som gis kanaliseres/forankres på et nivå over enkeltpersoner.
- Selv om vi begynner å rekruttere i linjen må det ikke gi merarbeid. Avdelingene må også gjøre en prioritering på hva de har mulighet til å bruke tid på.
- Ledelsesforankring kan gi større forståelse for behovet for prioritering av ressurser enn enkeltleger som ofte ønsker å ta i bruk alle nye legemidler. HF-ene har begrenset med ressurser og pengene kan bare brukes en gang.
- Verktøystøtteprosjektet: Kan forhåpentligvis gjøre det enklere for klinikere både å følge med på status til metoder og å gi innspill til disse direkte via de kanaler som klinikere bruker. I tillegg til å gjøre det enklere å holde god oversikt over de innspill som kommer inn uansett når de gjør det.

Oppsummering:

- Sekretariatet for Nye metoder og RHF-koordinatorene utarbeider en kommunikasjonsplan som omfatter alle nivåene ut mot klinikerne. Kommunikasjonsplanen skal inkludere hele Nye metoder når det gjelder fageksperter, dekke alle nivåer i organisasjonen (også toppledere) og inkludere forslag til tiltak.
- Det settes ned en arbeidsgruppe med representanter fra Sekretariatet for nye metoder, RHF-koordinatorene, Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet for å utarbeide forslag til tiltak for å øke kjennskapen til Nye metoder hos klinikerne. Sekretariatet koordinerer arbeidet. Kommunikasjonsplanen og tilhørende tiltak presenteres for Bestillerforum RHF.
- Arbeidsgruppen skal også utarbeide forslag til en prosedyre som viser en modell hvor klinikerne involveres på et tidlig tidspunkt og hvor hele prosessen i Nye metoder sees i sammenheng.
- RHF-koordinatorene lager en oppsummering på tiltak som fungerer for å få inn innspill og identifisere fageksperter til Nye metoder. Et slikt «Best practice» dokument kan brukes til å lære av hverandre og bidra til styrket koordinering på tvers av regionene.

Sak 003-21. Medisinsk utstyr på nasjonalt nivå.

Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet for Nye metoder innledet om status på området.

Det er per i dag 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.

Systemet har fått innspill fra bransjeorganisasjonen Melanor om at Nye metoder ikke er et godt system for å fatte beslutninger rundt medisinsk utstyr og at systemet ikke gir leverandørene noen merverdi.

Flere aktører tilknyttet Nye metoder samarbeidet i 2017 om å formulere veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder. Målet med arbeidet var å utarbeide kriterier som skulle være støtte på flere trinn i prosessen for å gi veiledning om hvilke metoder som er aktuelle for metodevurdering innenfor medisinsk utstyr. Veiledningen er lagt ut på nettsiden til Nye metoder. Det var vanskelig for de som deltok i dette arbeidet å lande noen helt klare kriterier, og per i dag oppleves det ikke at denne veiledningen benyttes.

Det har nylig blitt tatt et initiativ for et samarbeidsprosjekt mellom Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF hvor

hensikten var å finne rutiner for å metodevarsle metoder som kan være aktuelle for nasjonale anbudprosesser. Et møte ble gjennomført i februar 2020. Et mål var at Sykehusinnkjøp HF skulle lage en oversikt over metoder som ligger i løp for anbud og at Folkehelseinstituttet metodevarsler disse. Folkehelseinstituttet har behov for innspill på metoder som er aktuelle for spesialisthelsetjenesten. Initiativet stoppet dessverre opp på grunn av Covid-19 pandemien.

Innspill / diskusjon:

- Tydelig tilbakemelding fra bransjeorganisasjonen om at Nye metoder ikke er relevant for dem og det er bekymringsfullt. Samtidig har også bransjeorganisasjonen andre synspunkter/intensjoner som ønske om fri tilgang, ingen beslutninger etc.
- Viktig å ta med prosedyrer i diskusjonen her.
- Det er ikke alltid behov for nye kunnskapsoppsummeringer der det finnes gode internasjonale oversikter.
- Dersom Nye metoder skal bruke mer tid på området bør det være bedre (strengere) kriterier for hva det skal gis oppdrag på til Folkehelseinstituttet. God prioritering er viktig da Folkehelseinstituttet har begrenset med ressurser.
- Folkehelseinstituttet gjennomfører søk, men finner ofte metoder enten for sent eller for tidlig i metodens livssyklus. Hvordan finne metoder og på riktig tidspunkt? Klinikerne er de som er interessert i det som er nytt, og vet hva som er relevant, på sine områder. Det ville være verdifullt hvis de kunne bidra mer aktivt inn i identifikasjons- og seleksjonsarbeidet av metoder.
- Det er et tilnærmet uendelig antall metoder gjeldende medisinsk utstyr, og per i dag er det ikke krav om nasjonal metodevurdering slik som for legemidler. Systemet må velge metoder som er relevante for spesialisthelsetjenesten og der det er utfordringer som metodevurdering kan bidra til å løse. For eksempel utstyr som mange vil bruke og hvor det er ønske om å gjøre nasjonale anbudprosesser.
- Viktig å få til samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF.
- Viktig for legitimiteten til Nye metoder at de riktige sakene går i systemet.
- Nå er tiden mer moden for å ta tak i problemstillingen med kriterier for andre metoder enn legemidler. Sykehusinnkjøp HF er klare for mer langsiktig planlegging og innstilt på å bidra til prioritering av områder fremover. Sykehusinnkjøp HF jobber med minimum 4-årsplaner.
- I Helse Vest RHF jobbes det med et konsept som heter «Tidlig beslutningsstøtte». Dette for å identifisere tiltak tidlig og se hvor et slikt tiltak skal sortere under. Når en seksjonslege/nivå II leder ønsker å gjennomføre en endring, kategoriseres metoden innen rett område og et skjema fylles ut med nytte, ressursbruk og om det er andre aspekter som er viktig (etiske prinsipper) etc. Endringen oppsummeres og man undersøker om det vil være store kostnader, aktuelt kun for dette sykehuset, regionalt eller nasjonalt? En slik tidlig beslutningsstøtte kan være med å løfte opp hva som skal tas videre. Gir mulighet for å spørre nivå II leder hva som kan kuttes i aktuell avdeling. Alle skjema lagres og kan brukes mer på lokalt nivå.
- Det er også noen ganger usikkerhet om hvor finansieringsansvaret skal være. Helsedirektoratet har levert til HOD en metode for å avgjøre ansvaret før det kommer til Nye metoder, så her kan det komme føringer fra HOD etter hvert.
- Dersom det skal gjenopptas et nytt prosjekt på temaet, er det viktig å se til hva som gjøres i Helse Vest.

Oppsummert:

- Starte et overordnet prosjekt som skal resultere i gode kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå. Sekretariatet for Nye metoder får ansvar for å koordinere prosjektet sammen med Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF. Viktig med bred deltagelse i prosjektet. Helseregionene må være med og RHF-koordinatorene peker på hvem som bør delta fra regionene. Bransjeorganisasjonen Melanor må også inkluderes i arbeidet på et eller annet nivå, og brukerrepresentasjon må sikres. Sekretariatet sender ut invitasjon til et første møte.
- Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF fortsetter arbeidet med å finne ut hvordan man kan prioritere hvilke metoder som er viktige å gjøre en nasjonal metodevurdering på når det gjelder nasjonale anbud som Sykehusinnkjøp HF gjennomfører. Dette blir et underliggende arbeid til det overordnede prosjektet og initiativene må ses i sammenheng.

Sak 004-21. Strategi for mini-metodevurdering i Nye metoder.

Helene Arentz-Hansen fra Folkehelseinstituttet innledet til temaet.

Mini-metodevurdering er en nedskalert metodevurdering på sykehusene ved innføring og eventuelt utfasing av metoder. Det er få publiserte mini-metodevurderinger og en skjevhet i hvilke sykehus/regioner som utarbeider og publiserer mini-metodevurderinger.

Det ble arrangert en workshop på temaet i 2019 med formål å gjennomgå erfaringer, kartlegge utfordringer, definere forbedringspunkter, identifisere utviklingsmuligheter og gi praktiske eksempler på implementering.

Det er utarbeidet et utkast til strategi for mini-metodevurdering i Nye metoder på oppdrag fra Bestillerforum RHF. Det er behov for generelle innspill til strategien.

Innspill / diskusjon:

- Folkehelseinstituttet foreslår at enkelte av oppdragene de får fra Bestillerforum RHF kan løses som en mini-metodevurdering. Dette vil særlig gjelde oppdrag der metoden skal innføres på ett sykehus (f.eks. nasjonal behandlingstjeneste), hvor dokumentasjonsgrunnlaget er slik at det ikke skal gjøres større analyser på effekt og sikkerhet, og det ikke er behov for kostnadseffektivitetsanalyser. Mini-metodevurderingen vil da gjennomføres i samarbeid med helseforetaket/klinikere, der Folkehelseinstituttet har ansvaret for litteratursøk og oppsummering og helseforetaket for de andre delene. Avsnittet om kostnader kan gjøres i samarbeid.
- Mini-metodevurderinger er et enklere format enn nasjonale metodevurderinger hvor klinikerne er mer involvert, og er mer tilpasset beslutninger som tas på sykehuset. Ulempen er at klinikerne kommer fra ett sykehus og at brukere normalt ikke involveres. En mini-metodevurdering gir tradisjonelt et svakere beslutningsgrunnlag, og har til nå kun vært grunnlag for lokale, ikke nasjonale, beslutninger.
- Hva trenger Nye metoder å vite for å fatte en beslutning? Mini-metodevurdering kan være en av de typene vurdering som gjøres av Folkehelseinstituttet for å gi det beslutningsgrunnlaget som RHF-ene trenger.
- Når en mini-metodevurdering publiseres, så publiseres i dag ikke fagfellevurderingen. Kan ofte være en uenighet som burde vært kommunisert ut. Del 3 (Innspill til beslutningstaker) ville også vært interessant å publisere for å få bedre kjennskap til prosessen frem mot lokal beslutning. Folkehelseinstituttet: Fagfellevurderingen vil bli publisert fremover.
- Metoder som er forbundet med høy risiko og som kan påvirke pasientsikkerhet bør/skal løftes opp til nasjonalt nivå, og det bør kunne løftes raskt.
- Godt initiativ som kan avlaste HF-ene. På legemidler startet vi med hurtig metodevurdering og så er det utviklet til mer forenklede vurderinger og noen ganger også kun prisnotat.
- Prinsipielt må vi bestemme oss for om vi skal ha lokale løp og nasjonale løp. Nye metoder burde også ha et lokalt nivå. Folkehelseinstituttet har nettopp fått på plass en produktportefølje og da har vi jo fått på plass forenklede løp via den.
- Den store forskjellen mellom noen typer forenklede metodevurderinger og en mini-metodevurdering er at Folkehelseinstituttet har ansvaret for gjennomføringen av de førstnevnte. I forenklede metodevurderinger får alle RHF-ene lik anledning til å rekruttere fageksperter til å delta i arbeidet. Beslutningstakeren er også forskjellig.
- Riktig at Folkehelseinstituttet nå også leverer forenklede metodevurderinger. Flere av mini-metodevurderingene som har blitt gjort så langt burde egentlig ha vært gjort nasjonalt, men det finnes ikke fastlagte systemer for å løfte det. Flere mini-metodevurderinger er også blitt løftet til nasjonalt nivå i etterkant.
- Hvem skal ha ansvaret. Nye metoder kan ikke bestille en metodevurdering som skal utføres av et helseforetak da Nye metoder ikke kan bestemme ressursene i hvert RHF.
- Kompetansebehov for å gjøre mini-metodevurdering. Det er krevende å gjøre en mini-metodevurdering. På den annen side er noe av det viktigste å forankre måten å jobbe på ute i HF-ene. Støttefunksjonene bør ikke løftes nasjonalt, men må være nær klinikerne. Viktig å koble på fagmiljøene for å sikre relevansen.
- Flere har bekymret seg over at det kun involveres en fagfelle i arbeidet med mini-metodevurderinger. Det kan gi dårligere kvalitet med kun et annet perspektiv. Mulighet for manglende kritikk hvis det er et lite miljø og fagfelle rekrutteres derfra. Hva ved uenighet?
- Det er mulighet for at noen utformer mini-metodevurderinger på metoder de selv har stor særinteresse av å få et «godkjent»-stempel på og den ene fagfellens vurdering blir avgjørende.

Oppsummert:

- Alle er enig om at mini-metodevurdering er et bra verktøy på lokalt nivå, men at det også er noen utfordringer.
- Det ble ikke konkludert om mini-metodevurderinger kan brukes på nasjonalt nivå i noen form.
- Det videre arbeidet med strategien må sees i sammenheng med prosjektet på medisinsk utstyr på nasjonalt nivå (Sak 003-21), hvor det skal arbeides med kriterier for hvilke metoder som skal vurderes på lokalt og nasjonalt nivå i Nye metoder.

Sak 005-21. Kapasitet og utfordringer med fokus på legemidler.

Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk innledet til temaet.

Antall nye legemidler og nye indikasjoner øker fortsatt. Skal alt metodevurderes eller kan det tenkes alternativt for legemidler med mange indikasjoner? Hvor tynt grunnlag kan ligge til grunn for beslutninger? Fortsatt mange manglende leveranser av dokumentasjon fra industrien.

Viktig med lett tilgjengelig informasjon og lojalitet til systemet og beslutningene. Ser at det er kapasitetsutfordringer hos alle involverte parter.

Innspill/diskusjon:

- Sykehusinnkjøp HF, LIS kan bekrefte det orienteringen fra Legemiddelverket viser. Når Legemiddelverket gjør enklere metodevurderinger blir det en større jobb hos Sykehusinnkjøp HF, LIS. Flere oppdrag nå som kjøres som rene prisnotat. Her bør det sees på forenklinger.
- Oppdragsmengden blir større og forhandlingene tar lengre tid. Muligheter for å tenke litt annerledes. For eksempel når et legemiddel har vært gjennom mange metodevurderinger. Kan noen få en oppgave å se om det finnes muligheter.
- Brukerrepresentanten kommenterte at her ble det tatt opp mange gode ting, og at det bør gjøres grep her.
- Evalueringen vil utvilsomt komme med nye krav. Men vi må være tydelige på at dette er et system hvor vi må prioritere og også se på kvaliteten.

Oppsummert:

- Nye metoder må jobbe kontinuerlig med disse utfordringene.
- Må være bevisst på saker som tas i Bestillerforum RHF og viktig at oppdrag om metodevurdering lander på riktig nivå.

Sak 006-21. Oppdatering på EUnetHTA og lovforslag

Sari S. Ormstad ved Folkehelseinstituttet informerte om temaet.

Folkehelseinstituttet leder arbeidspakke 4 (WP4) – arbeidspakken som gjør metodevurderinger.

JA3 er nå inne i det siste året – avsluttes i mai 2021. Arbeidet skulle vært avsluttet i mai 2020 men ble utvidet med et ekstra år. Det ble bestemt at EUnetHTA skulle satse på Covid-arbeid i det siste året.

Lovforslaget er nå delt med EU-landene. Siden Norge ikke er med i EU får vi ikke se lovforslaget.

Kommisjonen virker optimistisk på at dette går igjennom. Dersom lovforslaget går igjennom neste år, vil implementering av det permanente HTA samarbeidet skje ca. 3 år senere, det vil si rundt 2025.

Sak 007-21. Eventuelt

Ingen saker til eventuelt.

Det ble poengtert under møtet at det er viktig å prioritere blant alle oppgaver og initiativ.

Saksnummer 035-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
- Ny formulering til subkutan (sc) injeksjon. I dag finnes natalizumab til intravenøst (iv) bruk.
- Vanligvis reguleres tillegg av nye pakninger/styrker/formuleringer av inngåtte rammeavtaler mellom Sykehusinnkjøp HF og leverandør. I dette tilfellet har ikke Sykehusinnkjøp HF noen avtale om bruk av natalizumab. Prisen som produktet lanseres til er derfor ikke regulert på annen måte enn maksimalprissystemet. Virkestoffet natalizumab har i tillegg mistet sin patentbeskyttelse og det forventes biotilsvarende konkurranse iv natalizumab innen kort tid.
- Ser behov for en kostnadseffektivitetsvurdering av sc formulering.
- Norsk MT forventes Q1 2021.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):

- Dette er ikke en indikasjonsutvidelse men en ny formulering; ferdigfylte sprøyter for sc injeksjon.
- Tysabri (natalizumab) iv fikk MT i 2006 og var i bruk i MS-behandling fram til 18.11.2019 når Beslutningsforum for nye metoder konkluderte med at prisen var for høy og besluttet at ingen nye pasienter skulle starte med natalizumab.
- Det er ingen ny effektdata som tilsier at det er behov for en ny hurtig metodevurdering utover den fullstendige metodevurderinga fra Folkehelseinstituttet (ID2014_024) som kom i 2019. MT er gitt på grunnlag av sammenlignbar PK og PD, og en fase II-studie der i underkant av 300 pasienter, med stabil MS-sjukdom, byttet fra iv til sc.
- Legemiddelverket vurderer at et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF med vurdering av eventuelle endringer i ressursbruk er tilstrekkelig.

Innspill fra firma: Biogen Norway AS (innspillet er vedlagt)

- Mener Tysabri sc skal sammenlignes med kladribin (Mavenclad) i en metodevurdering. Dette til tross for at natalizumab og kladribin ikke sammenlignes i det nylig utlyste konkurransegrunnlaget for kommende MS-anbud. Viktig at det avklares hva den sc formuleringen skal sammenlignes med på Bestillerforum 15. februar, slik at Biogen kan utarbeide et presist dokumentasjonsgrunnlag.
- Biogen vil dokumentere kostnadseffektivitet basert på en modell som i all hovedsak legger til grunn samme modellstruktur, verdier og antagelser som Folkehelseinstituttets fullstendige metodevurderingsrapport fra 2019 og saksbehandlingstiden bør dermed kunne være betydelig kortere enn 180 dager.
- Forventet MT er april 2021.
- Tysabri iv har ikke gått av patent slik det står i forslaget. I Europa går det av tidlig i 2023.
- Biogen vil levere et pristilbud til hoved-analysen i dokumentasjonsgrunnlaget, samt et tilbud til det kommende anbudet, slik at sc. Tysabri kan benyttes i kommende anbudsperiode ved en positiv beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

NYE METODER

- Per november 2020 har Biogen beregnet at 891 pasienter behandles med natalizumab iv. i Norge. Regner med at 40 % av disse vil stå på sc. ett år etter lansering.
- Subcutan administrasjon medfører en betydelig redusert tid til administrasjon vs. iv. For noen pasienter vil det være aktuelt å få sc lokalt istedenfor å måtte reise til nærmeste sykehus.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Er forslagsstiller.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Metoden er ikke i klinisk bruk i dag- kjenner den fra forskningsdataene som foreligger.

-Ny administrasjonsform som kan være viktig for enkelte pasientgrupper, særlig under en pandemi, hvor man ønsker å redusere pasientkontakt og risiko for smitte.

- Subkutan infusjon kan være kostnadsbesparende i og med at man unngår behovet for iv. infusjon på sykehuset og kan redusere behov for pasientreise/smitteeksponering for pasienter.

- Det foreligger en rekke publikasjoner på metoden.

- Det vil komme synonympreparater til Tysabri iv. i løpet av de neste årene.

Samlet vurdering/prioritering fra: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for MS. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018. Ny formulering, ingen endring av finansieringsansvar

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	Erik Sagdahl
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sykehusinnkjøp
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	erik.sagdahl@sykehusinnkjop.no
Dato for innsending av forslag	11.11.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Metodevurdering subcutan natalizumab (Tysabri)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Subcutan natalizumab (Tysabri)

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

Vanligvis reguleres tillegg av nye pakninger/styrker/formuleringer av inngåtte rammeavtaler mellom Sykehusinnkjøp og leverandør. I dette tilfellet har ikke Sykehusinnkjøp noen avtale om bruk av natalizumab. Prisen som produktet lanseres til er derfor ikke regulert på annen måte enn maksimalprissystemet. Virkestoffet natalizumab har i tillegg mistet sin patentbeskyttelse og det forventes biotilsvarende konkurranse for intravenøse formuleringer av natalizumab innen kort tid.

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.*

Kostnadseffektivitetsvurdering av subcutan formulering av natalizumab (Tysabri).

*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.v. natalizumab

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden har ikke norsk MT per tidspunkt, men dette er forventet innen kort tid.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☐

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

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

Klinisk effekt ☐

Sikkerhet/bivirkninger ☐

Kostnader/ressursbruk ☒

Kostnadseffektivitet ☒

Organisatoriske konsekvenser ☐

Etiske ☐

Juridiske ☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Forventet effekt

Sikkerhet og bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

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

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

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

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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



Bestilling nr: ID2021_019

Tittel på bestillingen: Natalizumab (Tysabri) - Indikasjon IV

Behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon.

Natalizumab (Tysabri) subkutant til behandling av RRMS

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Tysabri (natalizumab) iv. fekk MT i 2006 og har vore brukt i MS-behandling i Noreg fram til 18.11.2019 Beslutningsforum konkluderte med at prisen var for høg og vedtok at ingen nye pasientar fekk starte behandling med natalizumab. MT for subkutan natalizumab er gitt på grunnlag av samanliknbar PK og PD, og ein fase II-studie der i underkant av 300 pasientar med stabil MS-sjukdom og natalizumab iv. i minst 12 månader bytta administrasjonsform frå iv til sc.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Finansieringsordning:

Sjukehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Q1 2021 (?)

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Nytt marknadsføringsløyve for natalizumab inneber inga indikasjonsutviding men ny administrasjonsform (ferdigfylte sprøyter for subkutan injeksjon). Det er ingen nye effektdata som tilseier behov for ny hurtig metodevurdering utover den fullstendige metodevurderinga frå FHI i 2019, ID2014_024. Legemiddelverket vurderer at eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp HF med vurdering av ev. endringar i ressursbruk er tilstrekkeleg for denne bestillinga.

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_019
Metodens tittel:	Metodevurdering subkutan natalizumab (Tysabri)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Linn Stockinger
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	linn.stockinger@biogen.com / 950 55 399

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Biogen Norway AS er av den oppfatning at Tysabri subkutan (SC) skal sammenlignes med kladribin(Mavenclad) i en forestående metodevurdering. Dette er basert på samtaler med representanter fra Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler med kjennskap til prosessen. Dette til tross for at Tysabri natalizumab og kladribin ikke sammenlignes i det nylig utlyste konkurransegrunnlaget for kommende MS -anbud. Det er derfor viktig at dette avklares på Bestillerforum-møtet 15. februar, slik at Biogen kan utarbeide et presist dokumentasjonsgrunnlag. Videre vil vi i vår metodevurderingsrapport dokumentere kostnadseffektivitet basert på en modell som i all hovedsak legger til grunn samme modellstruktur, verdier og antagelser som Folkehelseinstituttets fullstendige metodevurderingsrapport fra 2019. Enkelte verdier og antagelser vil behøve oppdatering, men ellers kan det meste gjenbrukes. Av denne grunn

mener vi saksbehandlingstiden bør kunne være betydelig kortere enn de tilmålte 180 dagene Statens Legemiddelverk har til rådighet i metodevurderingsprosessen.
Biogen vil levere et pristilbud til hoved-analysen i dokumentasjonsgrunnlaget, samt et tilbud til det kommende anbudet, slik at subkutan natalizumab (Tysabri) kan benyttes i kommende anbudsperiode ved positiv beslutning i Beslutningsforum.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet: Pr. november 2020 har Biogen beregnet at 891 pasienter behandles med Tysabri IV i Norge. Biogen regner med at 40 % av alle pasienter som behandles med Tysabri (natalizumab) IV vil stå på Tysabri (natalizumab) SC, ett år etter lansering (ref. Henri Plekenpol, Brand Lead ECP Tysabri).

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

Beskriv kortfattet: Identisk effekt av Tysabri subkutan ift IV er forventet (Ref PK/PD studier). Dvs at Tysabri (natalizumab) subkutan skal brukes for behandling av pasienter med høyaktiv MS

Sikkerhet og bivirkninger: identisk sikkerhetsprofil for Tysabri (natalizumab) SC og IV.

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:

Subkutan administrasjon medfører en betydelig redusert tid til administrasjon vs. intravenøs administrasjon. For noen pasienter vil det være aktuelt å få Tysabri (natalizumab) SC på sitt lokale legekontor istedenfor å måtte reise til nærmeste sykehus med Tysabri-infusjonsavdeling.

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: Forventet MT på subkutan er i april 2021.

10. Andre kommentarer

Vi merker oss at LIS skriver i Metodevarselet at Tysabri har gått av patent. Patentet på Tysabri IV i Europa går av tidlig i 2023.

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: Biogen Norway AS er leverandør av subkutan natalizumab (Tysabri)

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_019: Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon		
Spørsmål	Faglige innspill	
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg kjenner til forskningsdata som foreligger (fra publikasjoner og kongresser)	
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, natalizumab har vært brukt mot MS i over 15 år, men gis som iv. infusjon. Subkutan infusjon av natalizumab representerer en ny administrasjonsform, som kan være viktig for enkelte pasientgrupper, særlig under en pandemi, hvor man ønsker å redusere pasientkontakt og risiko for smitte.	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Dette er ikke en metode som er i klinisk bruk i dag.	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden representerer en ny administrasjonsform. Subkutan infusjon kan være kostnadsbesparende i og med at man unngår behovet for iv. infusjon på sykehuset og kan redusere behov for pasientreise/smitteeksponering for pasienter.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det foreligger en rekke publikasjoner på metoden.	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	I dag finnes kun Tysabri tilgjengelig som iv. infusjon. Det vil imidlertid komme synonympreparater til tysabri i løpet av de neste årene.	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei	
Avsender av faglig innspill:Navn	Stilling	Arbeidssted
Øivind Torkildsen	Overlege/professor	Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Nasjonal faglig retningslinje for MS

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: Børge Myrlund Larsen

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 1.2.2018 NEI ☐

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

Ny formulering, ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 036-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er kliniker ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.
- Legemidlet Pitolisant fikk MT i 2016 for narkolepsi og finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene i 2019.
- Pitolisant er en histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histaminautoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen.
- Aktuell for pasienter som ikke har effekt av dagens behandling.
- Narkolepsi behandles medikamentelt med sikte på å redusere symptomer samt bedre søvnkvalitet. Sentralstimulantia benyttes til å øke våkenhet, trisykliske antidepressiva benyttes for å bedre symptomer som katapleksi, hallusinasjoner og søvnparalyse.
- Narkolepsi ser en sjelden nevrologisk søvnsykdom som gir ekstrem søvnighet på dagtid med gradvise eller akutte søvnanfall. Mange opplever katapleksi. Søvnparalyser, hypnagoge hallusinasjoner og forstyrret søvnaktivitet er andre plager forbundet ved narkolepsi.
- Anslår at det er mellom 1000-2500 pasienter i Norge med narkolepsi, uvisst hvor mange som vil være aktuelle for pitolisant.
- Det er ikke en enhetlig praksis i Norge i dag rundt bruk av pitolisant. Derfor ønsker forslagstiller at det gjøres en nasjonal metodevurdering.
- Forslagstiller foreslår at den allerede bestilte hurtige metodevurderingen av *Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv søvnapné (ID2020_085)* utvides fra «uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv» til «uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné». *Solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné (ID2020_046)* er allerede under metodevurdering.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Pitolisant har MT for behandling narkolepsi med eller uten katapleksi siden 2016.
- Legemidlet er i noen grad tatt i bruk.
- Dagens behandling med legemidler består av forskjellige typer medikamenter som virker ved å motvirke søvnighet om dagen, å redusere REM-relaterte symptomer og bedre nattlig søvnkvalitet.
- Behandlingskostnader for pitolisant vil ligge på mellom kr. 50.000-100.000 (maks AUP inkl mva) per behandlingsår avhengig av dosering.
- Legemiddelverket vurderer pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi som egnet for en metodevurdering, ettersom det er snakk om en markedsført indikasjon som ikke tidligere er metodevurdert.

NYE METODER

Innspill fra AOP Orphan Pharmaceuticals (lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelse) (hele innspillet er vedlagt):

- Påpeker at pitolisant har utelukkende indikasjon til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi, og bruk ved søvnnapnè er pt. ikke godkjent indikasjon (ref. bestilt metodevurdering ID2020_085).
- Evt. kommende indikasjoner må holdes adskilt fra godkjent indikasjon med tanke på videre prosess.
- Pitolisant er markedsført i Norge siden 2018 og ifølge reseptregisteret var det 51 unike brukere i 2019.
- Europeiske behandlingsretningslinjer er under review. I de nye anbefalingene er pitolisant inkludert som et av alternativene til førstelinjebehandling av narkolepsi hos pasienter med søvnighet (hovedsymptom), og hos pasienter med søvnighet/katapleksi.
- Pitolisant eneste legemiddel med indikasjon narkolepsi som forbedrer graden og varigheten av våkenhet på dagtid som tilhører reseptgruppe C.
- Bør anses som etablert behandlingsalternativ ved narkolepsi og brukes i hele landet.
- Et viktig behandlingsalternativ for pasienter som ønsker å begrense bruken av vanedannende og narkotiske stoffer. Pitolisant er ikke avhengighetsskapende.
- Mulig det for pitolisant ved godkjent indikasjon for narkolepsi kan være hensiktsmessig å vurdere en prosess med prisnotat fremfor metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (Hele innspillet er vedlagt)

Faglig innspill: Pitolisant er allerede i bruk som etablert behandling og er et viktig bidrag når andre medikamenter ikke virker. Har en annen virkningsprofil og er ikke narkotisk eller avhengighetsskapende. Pitolisant er eneste legemidlet som behandler søvnighet og katapleksi, ved andre legemidler må man kombinere flere.

Samlet vurdering / anbefaling: Usikre på om det er fornuftig å utvide pasientpopulasjonen slik forslagstiller foreslår da både tilstandene og pasientgruppene er såpass forskjellige. Separate metodevurderinger i stedet? I følge faglig innspill er det klinisk behov for metoden ved narkolepsi, og legemiddelet er allerede refundert via H-resept. Kan den refererte ulike praksis ved narkolepsi løses ved at medisinskfaglige spesialister utformer nasjonal retningslinje? Kostnad kan dog indikere at en nasjonal metodevurdering bør gjøres.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (Hele innspillet er vedlagt)

Faglig innspill: Klinikerne som gir innspillet arbeider ved NevSom, nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier, Oslo Universitetssykehus. Har erfaring med aktuelt legemiddel via NevSoms fagnettverk for narkolepsi og HOD-finansiert oppfølgingsprosjekt av post-Pandemrix narkolepsi pasienter. Det er klinisk behov for metoden. Bør ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering, men fortsatt være tilgjengelig på H-resept fordi:

NYE METODER

- Pitolisant (P) (Wakix®) er sammen med Natriumoxybat (Xyrem®) eneste EMA-godkjente legemiddel i Norge til behandling av katapleksi hos voksne med narkolepsi.
- P er sammen med Na-oxybat eneste førstevalgs-monoterapi-legemiddel til behandling av pasienter som har både dagtidssøvnighet og katapleksi i nye europeiske retningslinjer og nasjonale (nevroNEL).
- P har ulik bivirkningsprofil sammenlignet med Na-oxybat: P er derfor et nødvendig alternativ
- P er eneste våkenhetsfremmende c-preparat/ ikke-narkotiske preparat uten avhengighetsproblematikk og med lite psykiske bivirkninger og gunstig kardiovaskulær bivirkningsprofil, og fyller derfor et ellers udekket behov.
- Medisiner med potensiale til og klinisk erfaring for å redusere de store indirekte kostnadene ved sykdommen bør evalueres grundig og over tid før man tar viktige beslutninger om endring i finansieringen.

Pitolisant er allerede godt implementert i klinisk praksis i Norge og er i bruk i hele landet. Tall fra reseptregisteret og erfaring fra fagnettverket tyder på økende bruk. Det er størst bruk i Helse Sør-Øst. Den varierende bruken kan bl.a. forklares av at metoden er relativt ny, sykdommen sjelden, klinikerne er ukjent med metoden og narkolepsiekspertene i Norge er få.

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 01.02.2019. Overført fra Folketrygden. Under 20 brukere på blå resept før overføringen.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Haakon Lindekleiv
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Universitetssykehuset Nord-Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	haakon.lindekleiv@unn.no
Dato for innsending av forslag	12.11.20

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Følgende er hentet fra en metodevurdering av et annet legemiddel for narkolepsi:

Narkolepsi er en sjelden nevrologisk søvnsykdom. Man antar det er mellom 1000-2500 pasienter i Norge. Narkolepsi gir ekstrem søvnighet på dagtid med gradvise eller akutte søvnanfall. Mange har også katapleksi, som er forbigående bortfall av aktivitet i voluntær muskelaktivitet, gjerne utløst av følelser (f.eks. latter). Søvnparalyser, hypnagoge hallusinasjoner (sanseopplevelser i fase mellom våkenhet og søvn) og forstyrret søvnaktivitet er andre plager forbundet ved narkolepsi

Narkolepsi behandles medikamentelt med sikte på å redusere symptomer som søvnighet, katapleksi, hallisunasjoner og søvnparalyse, samt bedre søvnkvaliteten. Sentralstimulantia som metylfenidat, modafenil eller natriumoksybat benyttes til å øke våkenhet. Trisykliske antidepressiva som klomipramin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) som fluoksetin, paroksetin, samt selektive serotonin-noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) benyttes for å bedre symptomer som katapleksi, hallisunasjoner og søvnparalyse. Søvnhygiene, livsførsel og tilrettelegging er også en del av behandlingen, og natriumoksybat, kortidsvirkende benzodiazepiner eller melatonin brukes for å bedre nattlig søvnkvalitet.

Fra Felleskatalogen:

Pitolisant er en histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerger nevroner i hjernen. Modulerer også ulike nevrotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylcholin, noradrenalin og dopamin i hjernen.

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

Pitolisant fikk markedsføringstillatelse i 2016 for narkolepsi. Pitolisant ble overført til RHF-ene som h-resept i februar 2019. Det har ikke blitt foretatt en nasjonal metodevurdering av pitolisant.

Det er ikke en enhetlig praksis i Norge rundt bruk av pitolisant. Bruk av metoden er ikke vurdert av Nye metoder i forhold til alvorlighet, nytte og kostnad.

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.*

Hos pasienter med narkolepsi, hva er nytten av pitolisant sammenlignet med annen behandling i forhold til våkenhet og katapleksi

*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?)

Pitolisant er aktuelt hos pasienter som ikke har effekt av dagens behandling

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden ble i varierende grad tatt i bruk ved norske helseforetak etter at det fikk markedsføringstillatelse i 2016. Finansieringsansvaret ble overført til HF-ene i 2019 uten at det ble gjort en metodevurdering.

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:

Se tidligere kommentarer

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasienter med narkolepsi. Disse behandles i hovedsak innen fagområdet nevrologi. Jeg kjenner ikke til at det får konsekvenser for andre grupper.

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

Narkolepsi medfører redusert livskvalitet

Forventet effekt

Økt våkenhet

Sikkerhet og bivirkninger

Ifølge FK:

Forsiktighetsregler Psykiatriske lidelser: Brukes med forsiktighet ved tidligere psykiatriske lidelser som sterk angst eller alvorlig depresjon med selvmordstanker. Selvmordstanker er rapportert hos pasienter med psykiatrisk sykehistorie, som har blitt behandlet med pitolisant. Nedsatt lever-/nyrefunksjon: Se Dosering. Gastrointestinale sykdommer: Gastriske sykdomsreaksjoner er sett. Skal brukes med forsiktighet ved syrerelaterte gastriske sykdommer eller når administrert sammen med gastrisk irriterende legemidler som kortikosteroider eller NSAID. Ernæringsbetingede sykdommer: Skal brukes med forsiktighet ved alvorlig fedme eller alvorlig anoreksi. Ved signifikant vektendring skal legen revurdere behandlingen. Hjertesykdommer: Mild til moderat QTC-forlengelse (10-13 millisekunder) er sett ved bruk av supratherapeutiske pitolisantdoser (108-216 mg). Signaler vedrørende hjertesikkerhet er ikke sett ved terapeutiske doser, men pasienter med hjertesykdom, kjent økt risiko for repolariseringsforstyrrelser, samtidig bruk av andre QT-forlengende legemidler eller legemidler som betraktelig øker pitolisants Cmax og AUC, og pasienter med alvorlig eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon, skal overvåkes nøye. Epilepsi: Kramper er sett ved høye doser i dyrestudie. Forverring av epilepsi er sett. Utvis forsiktighet ved alvorlig epilepsi. Fertile kvinner: Se Graviditet, amming og fertilitet. Rebound-effekt: Ikke sett, men avslutning av behandling bør overvåkes. Bilkjøring og bruk av maskiner: Pitolisant har liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som er unormalt søvnige bør advares om at deres grad av våkenhet kanskje ikke vil normaliseres. Pasienter som er unormalt søvnige på dagtid bør revurderes ofte mht. grad av søvnighet. Slike pasienter bør anbefales å unngå å kjøre bil samt unngå annen potensielt farlig aktivitet.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er totalt 1000-2500 pasienter med narkolepsi i Norge. Jeg vet ikke andelen der pitolisant vil være aktuell.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelet koster mellom 50 000 kroner og 100 000 kroner i året. Det er betydelig dyrere enn alternative legemidler.

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

Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013;12(11):1068.
Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Neurology. 2017 Mar;16(3):200-207.

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

Bioprojet Pharma

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

MT i 2016

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

Pitolisant ble forelagt Bestillerforum 17.9.20 for indikasjonen «uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv søvnapné» <https://nyemetoder.no/metoder/pitolisant>. Det gjøres nå hurtig metodevurdering.

Til sammenligning ble legemiddelet solriamfetol forelagt Bestillerforum 20.5.20 for indikasjonen «uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné» <https://nyemetoder.no/metoder/solriamfetol-sunos>. Det gjøres nå hurtig metodevurdering.

Jeg har denne høsten blitt klar over at det er svært ulike praksis nasjonalt rundt bruk av pitolisant for narkolepsi. Pitolisant har aldri vært forelagt Nye metoder på indikasjonen narkolepsi som er indikasjonen legemiddelet har hatt markedsføringstillatelse for siden 2016.

Jeg foreslår at den hurtige metodevurderingen av pitolisant utvides fra «uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv» til «uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné»

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen interessekonflikter. Mitt ønske er å få vurdert legemiddelet i Nye metoder og sikre lik praksis nasjonalt.



Bestilling nr: ID2021_021

Tittel på bestillingen:

Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi (forslag)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Behandling av narkolepsi består av tre elementer: medisinerer, råd om søvnhygiene / livsførsel, annen tilrettelegging og informasjon til omgivelsene. Behandling med legemidler består i prinsippet av forskjellige typer medikamenter som virker ved:

- 1: Å motvirke søvnighet om dagen (sentralstimulerende legemidler som methylphenidat, modafinil, natriumoxybat)
- 2: Å redusere REM-relaterte symptomer; katapleksi, hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse (Trisykliske antidepressiva – klomipramin, selektive serotonin reopptakshemmere – fluoksetin og paroksetin samt selektive serotonin-noradrenalin reopptakshemmere venlafaksin).
- 3: Bedrer nattlig søvnkvalitet (natriumoxybat, alternativt kan man forsøke korttidsvirkende benzolignende preparater som zolpidem eller andre legemidler som melatonin).

Pitolisant er et relativt nytt legemiddel som fikk markedsføringstillatelse for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi i 2016. Pitolisant er forventet å være aktuelt hos pasienter med narkolepsi som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av dagens standardbehandling. Pitolisant er en histamin 3-antagonist/invers agonist som fester seg til reseptorceller i hjernen som er involvert i å stimulere årvåkenhet. Effekten av pitolisant hos pasienter med narkolepsi med eller uten katapleksi er undersøkt i Harmony I /Harmony I BIS / Harmony CTP - studiene.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Godkjent maksimal AUP inkl. mva. for en 30 pakning pitolisant (Wakix) er 4188,10 NOK både for 4,5 mg og 18 mg. Legemidlet skal brukes med lavest mulig effektiv dose, avhengig av individuell respons og toleranse, i samsvar med opptitreringsplan, uten å overskride dosen på 36 mg/dag. Dosen kan reduseres (ned til 4,5 mg pr. dag) eller økes (opptil 36 mg pr. dag) etter legens skjønn og pasientens respons.

Ut i fra dette vil behandlingskostnader for pitolisant (Wakix®) ligge mellom 50 000 NOK til maksimalt 100 000 NOK per behandlingsår avhengig av dosering (maks AUP inkl mva).

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Markedsført

Leveringstid:

Uvisst



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnet:

Pitolisant (Wakix®) som markedsføres av Bioprojet Pharma fikk innvilget MT gjennom sentral prosedyre i 2016 for behandling av voksne pasienter med narkolepsi. Først i 2018 ble legemidlet markedsført i Norge. Pitolisant finansieres over spesialisthelsetjenesten (fra februar 2019). Legemidlet er i noe grad tatt i bruk, men er ikke tidligere metodevurdert av Legemiddelverket eller godkjent av Beslutningsforum. Det foreligger ikke en bestilling på metodevurdering av pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi. Det foreligger imidlertid en bestilling på en metodevurdering av pitolisant til behandling av uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv søvnapné, ID2020_085. I dette metodevarselet omtales det at den nye indikasjonen (søvnapi) vil markedsføres som et nytt produkt, og handelsnavnet for dette nye preparatet er enda ikke kjent.

Forslagstiller er blitt oppmerksom på en ulik praksis nasjonalt rundt bruk av pitolisant for behandling av narkolepsi, og ønsker derfor at metoden vurderes i Nye metoder med mål om å sikre lik praksis nasjonalt.

Legemiddelverket vurderer pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi som egnet for en metodevurdering, ettersom det er snakk om en markedsført indikasjon som ikke tidligere er metodevurdert.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_021
Metodens tittel:	Pitolisant – Indikasjon II

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Bettina Blosse
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AOP Orphan Pharmaceuticals
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Bettina.Blosse@aoporphan.com +46705786100

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Pitolisant (Wakix) er indisert til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. Pitolisant er en histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen. Pitolisant modulerer også ulike nevrotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylkolin, noradrenalin og dopamin i hjernen. I forslag til metodevarsel foreslåes det fra forslagstiller under punkt 17, at den bestilte hurtige metodevurderingen av Pitolisant til behandling av uttalt søvninghet hos pasienter med søvnapne (metode ID2020_085), utvides til å inkludere pasienter med narkolepsi. Pitolisant har utelukkende indikasjon på behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne og bruk ved søvnapne er p.t ikke godkjent indikasjon. Eventuelle kommende indikasjoner må holdes adskilt fra godkjent indikasjon med tanke på videre prosess.

Pitolisant er markedsført i Norge siden 01.05.2018. Pitolisant er i bruk hos pasienter i Norge og ifølge reseptregistert var det 51 unike brukere i 2019. Legemiddelet ble overført fra individuell refusjon til i H-resept februar 2019.

Nye europeiske behandlingsretningslinjer for narkolepsi er under review og forventes publisert i løpet av 2021. Hovedpunkter fra de nye retningslinjene ble presentert på «European Narcolepsy day 2020» som ble avholdt digitalt 5.september 2020. Foreslått behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av narkolepsi ble presentert på dette møte og norsk versjon av denne foreligger på NevroNEL.

(<https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/alle-sykdommer/alfabetisk-oversikt/narkolepsi/> lesedato 01.02.2021)

I de nye anbefalingene er Pitolisant inkludert som et av alternativene til 1.linjebehandling av narkolepsi hos pasienter med søvninghet alene (hovedsymptom), og hos pasienter med søvninghet/katapleksi.

Pitolisant er det eneste legemiddel med indikasjon narkolepsi som forbedrer graden og varigheten av våkenhet på dagtid som tilhører reseptgruppe C. Pitolisant har dokumentasjon fra kliniske studier med effektmål og primært endepunkt både ift. søvninghet og katapleksi, samt en rekke andre sekundære endepunkt.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 01.05.2018
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hele landet

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

Voksne med narkolepsi med eller uten katapleksi.

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

Beskriv kortfattet:

Viser til kapittel om narkolepsi på NevroNel for grundig beskrivelse av tilgjengelig behandling <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/alle-sykdommer/alfabetisk-oversikt/narkolepsi/>

Oppsummert omfatter behandling av narkolepsi både ikke medikamentell og medikamentell behandling. Behandling og oppfølging anbefales helst hos ekspert i søvnmedisin eller nevrolog med erfaring innefor søvnmedisin.

Tilgjengelig behandling tar sikte på å gjøre pasienten så velfungerende som mulig, med våkenhet med høy grad av konsentrasjon, god kontroll på eventuelle katapleksianfall og god kontroll på eventuelle andre symptomer.

Mulige legemidler **mot søvnighet på dagtid** innbefatter sentralvirkende stimulantia som modafinil, metylfenidat eller amfetaminer. Videre brukes natriumoksybat (natriumsalt av GHB) samt pitolisant. (Pitolisant eneste C preparat mot søvninghet på dagtid)

Mulige legemidler **mot katapleksi** innbefatter natriumoksybat, SNRI (e.g venlafaxin), SSRI (e.g fluoxetin), trisykliske antidepressiver (e.g klomipramin) samt pitolisant.

Tilgjengelig medikamentell behandling må persontilpasses utifra grad av sykdom, hovedsymptomer og det enkeltes pasients respons på behandling i forhold til effekt og eventuelle bivirkninger. Sykdommen debuterer ofte i ung alder og symptomlindrende medikamentell behandling med tilfredstillende effekt er viktig for å oppnå best mulig funksjon. Flere av behandlingsalternativene er klassifisert som vanedannende legemiddel, narkotiske stoff og det brukes også psykofarmaka.

For mange pasienter er ikke monoterapi med noen av de tilgjengelige medikamentene tilstrekkelig, og det er behov for ulike medikamenter med ulike virkingsmekanisme i kombinasjon. Det er klart behov for å ha tilgjengelig alle de etablerte behandlingsalternativer for å ha flest mulige strategier for mono- og kombinasjonsterapi. Behandlingen er symptomatisk, og det er derav begrenset sannsynlighet for at pasienter med manglede effekt på noen av terapialternativene vil fortsette behandling med legemidler der opplevd effekt uteblir.

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:

Narkolepsi er en kompleks kronisk hjernesykdom som kan ha stor innvirkning på pasienters liv. Narkolepsiens forskjellige symptomer behandles med forskjellige typer legemidler. Behandling av pasienter med narkolepsi er individuelt tilpasset, og en har behov for å ha tilgjengelig så mange dokumenterte behandlingsalternativer som mulig.

Pitolisant er det eneste legemiddelet til behandling av søvninghet på dagtid som er klassifisert som C preparat. For pasienter som ønsker å begrense bruken av vanedannede og narkotiske stoff er pitolisant et viktig behandlingsalternativ. Pitolisant er det eneste tilgjengelige legemiddel som virker via Histamin H3 reseptor, og er derfor også et viktig

alternativ å ha tilgjengelig hos pasienter som trenger kombinasjon av flere legemidler med ulike angrepspunkt for å oppnå tilfredstillende symptomkontroll. Pitolisant er ikke avhengighetskapende og har ikke rebound effekt. Pitolisant doseres 1 x daglig og ansees som generelt godt tolerert med insomni (8,4%) og hodepine (7,7%) som mest vanlige bivirkninger. Pitolisant har dokumentert effekt på hovedsymptomene søvninghet på dagtid og katapleksi. Pitolisant har i tillegg data fra studier der sekundære endepunkt viser effekt på symptomer som feks. hallusinasjoner, søvnparalyse og opprettholdelse av konsentrasjon (MWT - Maintainance of weakfulness test).

Henviser til publikasjoner fra sentrale studier for ytterligere informasjon ift. klinisk effekt av pitolisant;

- Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. **Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial.** Lancet Neurol. 2013;12(11):1068–1075. doi:10.1016/S1474-4422(13)70225-4)
- Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. **Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet Neurol. 2017;16(3):200–207. doi:10.1016/S1474-4422(16)30333-7
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. **Long-term use of pitolisant to treat narcolepsy: HARMONY III study.** Sleep. 2019;42(11):1–11. doi:10.1093/sleep/zsz174

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:
Metoden er markedsført i Norge siden 01.05.2018 (EU MT 31.03.2016)

10. Andre kommentarer

Hensikten med innspillet er å presisere at en må holde eventuell metodevurdering av **etablert bruksområde med godkjent indikasjon; behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne (ID2021_021) adskilt** fra ikke godkjent mulig fremtidig indikasjon under vurdering av EMA; behandling av uttalt søvninghet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med obstruktiv søvnapne. (ID2020_085). Eventuelle fremtidige bruksområder må behandles separat og når det er aktuelt.

Videre er det ønskelig å påpeke at Pitolisant allerede bør ansees som etablert behandlingsalternativ ved narkolepsi i Norge, samt at nye Europeiske retningslinjer (under review) lister Pitolisant som et alternativ til behandling av denne pasientgruppen.

Mulig det for Pitolisant ved **godkjent indikasjon for narkolepsi** kan være hensiktsmessig å vurdere en prosess med prisnotat fra sykehusinnkjøp fremfor en metodevurdering?

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:

AOP Orphan er lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen for Wakix.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet hos pasienter med narkolepsi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Følger alle barn ved Haukeland med narkolepsi/hypersomni diagnose
Er det klinisk behov for metoden?	Nei, Pitolisant er allerede i bruk som etablert behandling (nevroNEL)
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Behandler en med svært god effekt, må sannsynligvis bruke den på en til snart (lite effekt av nåværende behandling)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Viktig bidrag når andre medikamenter ikke virker grunnet annen virkningsprofil, ikke narkotisk, ikke avhengighetsdannende.
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)	Eneste som behandler søvnighet og katapleksi, ved andre medikamenter må man kombinere flere (eg Modiodal)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Viktig medikament i behandling av tilstand med stor innvirkning på hverdagen

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Silja Torvik Griffiths	Overlege Barnenevrologi	Haukeland Universitetssykehus, Barne og Ungdomsklinikken

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

Forslagsstiller ønsker å utvide pasientpopulasjonen som dette medikamentet skal vurderes for. Vi er usikre på om dette er fornuftig, da både tilstandene og pasientgruppene er såpass forskjellige. Separate metodevurderinger i stedet? I følge faglig innspill er det klinisk behov for metoden ved narkolepsi, og legemiddelet er allerede refundert via H-resept. Kan den refererte ulike praksis ved narkolepsi løses ved at medisinskfaglige spesialister utformer nasjonal retningslinje? Kostnad kan dog indikere at en nasjonal metodevurdering bør gjøres.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	-Via NevSoms fagnettverk for narkolepsi/CNS-hypersomnier(ca.120 nevrologer) -Kliniske konsultasjoner via HOD-finansiert oppfølgingsprosjekt av post-Pandemrix/(etter svineinfluensa (N1N1)/vaksine)-narkolepsi -pasienter. - Klinisk medisinsk rådgiving til leger. - Fagoppdatering v/ European Narcolepsy Network (EU-NN) og kongresser.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, se siste punkt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Via HOD-finansiert oppfølgingsprosjekt av post-Pandemrix-narkolepsi pasienter og rådgiving/konsultasjoner samt fagnettverk.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Bør fortsatt være tilgjengelig på H-resept fordi: 1. Pitolisant (P) (Wakix®)er sammen med Natriumoxybat (Xyrem®) eneste EMA-godkjente legemiddel i Norge til behandling av katapleksi hos voksne med narkolepsi. 2. P er sammen med Na-oxybat eneste førstevalgs-monoterapi-legemiddel til behandling av pasienter som har både dagtidssøvnighet og katapleksi i nye europeiske retningslinjer (ref.1) og nasjonale (nevroNEL). 3. P har ulik bivirkningsprofil sammenlignet med Na-oxybat: P er derfor et nødvendig alternativ til Na-oxybat ved komorbid

	depresjon, alvorlig psykisk lidelse, søvnapne og rus/avhengighet. 4. P er eneste våkenhetsfremmende c-preparat/ ikke-narkotiske preparat uten avhengighetsproblematikk og med lite psykiske bivirkninger og gunstig kardiovaskulær bivirkningsprofil, og fyller derfor et ellers udekket behov. 5. Medisiner med potensiale til og klinisk erfaring for å redusere de store indirekte kostnadene ved sykdommen bør evalueres grundig og over tid før man tar viktige beslutninger om endring i finansieringen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kanskje. Ja, det foreligger RCT-studier som viser god effekt på både våkenhet og katapleksi (2,3,4). Narkolepsi gir høye samfunnskostnader, arbeidsuførhet i ung alder, redusert livskvalitet og stor funksjonsnedsettelse. Vi kjenner ikke til publikasjoner som ser på effekten av P på disse indirekte kostnadene(5, 6, 7).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det finnes ingen andre narkolepsilegemidler med tilsvarende virkningsmekanisme eller bivirkningsprofil som P. Andre legemidler er derfor ikke fullgode alternativer til P.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ja. Mange nevrotransmittersystemer er involvert i narkolepsi-patofysiologien. Kombinasjonsbehandling er ofte nødvendig ved narkolepsi men kombinasjonen av to sentralstimulerende gir ofte store bivirkning og frarådes så langt det er mulig. -P's virkningsmekanisme er via histaminsystemet, som er viktig for opprettholdelse av våkenhet og er derfor viktig til bruk i kombinasjonsbehandling (ref. 8, 9) -P har effekt på både dagtidssøvnighet og katapleksi (2, 3). Kost-benefit-sammenligninger med ekvivalente medisinkombinasjoner (dvs. m/ effekt på både dagtidssøvnighet og katapleksi viser at P er fordelaktig (10).

	-Metoden (Pitolisant (P)) allerede er godt implementert i klinisk praksis i Norge, er i bruk i hele landet. Tall fra reseptregisteret og vår kontakt med klinikere/vårt fagnettverk tyder på økende bruk. Bruken er størst i Helse Sørøst. Den varierende bruken kan bla. forklares av at metoden er relativt ny, sykdommen sjelden, klinikerne ukjent med metoden og narkolepsiekspert i Norge fåtallige.
--	--

Referanser:

1. <https://www.eu-nn.com/first-hybrid-narcolepsy-masterclass-and-day-in-berlin-2020/> (nye European Guidelines er forventet publisert ila. 2021)
2. [Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial](#). Dauvilliers Y, et al. *Lancet Neurol*. 2013.
3. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study [Dauvilliers](#) Y et al. *Sleep* 2019
4. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy.: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Szakacs Z et al, *Lancet Neurol*. 2017
5. The economic consequences of narcolepsy. Jennum P et al. *J Clin Sleep Med* 2009
6. The humanistic and economic burden of narcolepsy. Flores NM et al. *J Clin Sleep Med* 2016
7. Health, social and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. Jennum P et al. *Sleep Med* 2012
8. Pitolisant: A review in Narcolepsy with or without Cataplexy. Lamb Y. *CNS Drugs* 2020.
9. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. Shuang L et al. *Expert Review of clinical Pharmacology* 2020.
10. The cost-utility of pitolisant as narcolepsy treatment. Bolin K et al, *Acta Neurol. Scand*. 2020

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ragnhild Berling Grande	Overlege i nevrologi, Phd, medisinsk rådgiver	Begge:
Berit Hjelde Hansen	Overlege i barnepsykiatri, Phd, medisinsk rådgiver	NevSom, nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier, Oslo Universitetssykehus

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Overført fra Folketrygden, ikke metodevurdert tidligere, under 20 brukere på blå resept før overføringen

Saksnummer 037-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_022 Dabrafenib og trametinib til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er fagansvarlig for thyroideaonkologisk behandling ved avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.
- Forslaget gjelder primær medikamentell behandling med dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1 ved inoperabel BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC), dvs inoperabel lokalavansert (stadium IVB) og fjernmetastatisk (stadium IVC) sykdom.
- Anaplastisk thyroidakarsinom er en svært aggressiv kreftsykdom med kort forventet levetid og ingen kurativ behandling utover for en liten andel av tilfellene der komplett reseksjon av primærtumor er mulig (stadium IVA og operabel stadium IVB).
- Forslagsstiller peker på at fase II-data og kasuistiske rapporter tyder på at undergruppen av pasienter med BRAF-mutasjon kan ha betydelig nytte av kombinert BRAF- og MEK-hemming. Behandlingen benyttes ifølge forslagsstiller en del off-label i Europa. Dette, kombinert med sykdommens lave insidens og dårlige prognose, gjør at det anses lite sannsynlig at høykvalitets dokumentasjon i form av randomiserte fase III-studier vil genereres.
- Det finnes ingen etablert systemisk tumorrettet behandling for denne pasientgruppen med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Avhengig av symptomer, alder og allmenntilstand gis oftest lokoregional strålebehandling mot tumor på hals med intensjon om lokal tumorkontroll/unngåelse av død i asfyksi. For svært behandlingsmotiverte pasienter vurderes behandlingsforsøk med kombinasjonskjemoterapi (f.eks. karboplatin/paklitaksel), men dette er behandling med usikker nytteverdi og betydelig toksisitet.
- Utfallsmål er ideelt sett totaloverlevelse og livskvalitet, med det foreligger kun fase II-data på ORR (69%), estimert 12-mnd DOR (90%), PFS (79%) og OS (80%). Det finnes ikke gode sammenliknende tall for dagens behandling, kun retrospektive data.
- Dersom metoden innføres, anbefales det i internasjonale retningslinjer å gis som primær behandling med rask oppstart etter diagnose. Ved inoperabelt stadium IVB, kan respons konvertere pasienten til operabel status. Tilsvarende kan være aktuelt ved stadium IVC og god tumorrespons. Ny behandling kan for enkelte pasienter komme i tillegg til allerede etablert behandling.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Metoden har fått MT av FDA, men det foreligger ingen søknad om MT for angitt indikasjon hos EMA.
- Dabrafenib (BRAF-hemmer) og trametinib (MEK-hemmer) som kombinasjon er fra før av godkjent til bruk i behandlingen av melanom og ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600Emutasjon.
- Forventet effekt: Tumorrespons med påfølgende redusert symptomtrykk, muligheter for mer aggressiv lokalbehandling, forlenget levetid og sannsynlig bedret livskvalitet.
- Forslaget gjelder metodevurdering av en indikasjon uten MT (heller ikke pågående MT-prosess for denne indikasjonen). Metoden har vært godkjent til off-label bruk ved noen anledninger i Norge.

NYE METODER

- Legemiddelverket vurderer at dette ikke er en type sak som det normalt bestilles metodevurdering for, og det vil også trolig være vanskelig å gjennomføre en CUA grunnet mangelfullt datagrunnlag.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram, under oppdatering 2021. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.1.2014.

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	Elin Hallan Naderi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	elinad@ouf-hf.no
Dato for innsending av forslag	11.12.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Dabrafenib og trametinib til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Primær medikamentell behandling med dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1 ved inoperabel BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC), dvs inoperabel lokalavansert (stadium IVB) og fjernmetastatisk (stadium IVC) sykdom.

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

Anaplastisk thyroidakarsinom er en svært aggressiv kreftsykdom med kort forventet levetid og ingen kurativ behandling utover for en liten andel av tilfellene der komplett reseksjon av primærtumor er mulig (stadium IVA og operabel stadium IVB). Det finnes per i dag ingen veldokumentert systemisk tumorrettet behandling med effekt på livskvalitet eller overlevelse, og følgelig heller ingen forhåndsgodkjent behandling. Fase II-data og kasuistiske rapporter tyder på at undergruppen av pasienter med BRAF-mutasjon kan ha betydelig nytte av kombinert BRAF- og MEK-hemming (ref 1, 2). Behandlingen ble godkjent av FDA i mai 2018 og benyttes en del off-label i Europa. Dette, kombinert med sykdommens lave insidens og dårlige prognose, gjør at det anses lite sannsynlig at høykvalitets dokumentasjon i form av randomiserte fase III-studier vil genereres.

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

P: BRAF-mutert inoperabel lokalavansert (stadium IVB) eller fjernmetastatisk (stadium IVC) anaplastisk thyroideakarsinom med tilfredsstillende funksjonstilstand (ECOG $\leq$ 2)

I: Dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1

C: Man har per i dag ingen etablert systemisk tumorrettet behandling for denne pasientgruppen med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Avhengig av symptomer, alder og allmenntilstand gis oftest lokoregional strålebehandling mot tumor på hals med intensjon om lokal tumorkontroll/unngåelse av død i asfyksi. For svært behandlingsmotiverte pasienter vurderes behandlingsforsøk med kombinasjonskemoterapi (f.eks. karboplatin/paklitaksel), men dette er behandling med usikker nytteverdi og betydelig toksisitet. Grunnet svakt evidensgrunnlag, er behandling i liten grad standardisert innad i/mellom land. To retrospektive studier som sammenfatter resultatene av aggressiv multimodal behandling tilbudt de sprekeste/mest behandlingsmotiverte pasientene, er referert under (ref 4, 5).

O: Ideelt sett totaloverlevelse og livskvalitet, med det foreligger kun fase II-data på ORR (69%), estimert 12-mnd DOR (90%), PFS (79%) og OS (80%) (ref 1). Vi har ikke gode sammenliknende tall for dagens behandling, kun retrospektive data (ref 4, 5).

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

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

For denne pasientgruppen (ATC, inoperabel stadium IVB og stadium IVC) finnes ikke kurativt behandlingstilbud eller behandling som gir godt dokumentert effekt på overlevelse og livskvalitet. Retrospektive studier gir indikasjon på at aggressiv behandlingstilnærming med lokoregional kirurgi/høydosert strålebehandling med etterfølgende kombinasjonskemoterapi kan gi noe forlenget levetid ved lokalavansert sykdom (stadium IVB) men sannsynligvis i liten grad ved fjernmetastatisk sykdom (stadium IVC), for sistnevnte gruppe er median overlevelse på kun 3-4 mnd (ref 4, 5). Dagens behandling stratifiseres således skjønnsmessig utfra alder, allmenntilstand og sykdomsutbredelse. Pasienter i inoperabelt stadium IVB med god allmenntilstand og alder opp mot 70-75 år tilbys primær hyperfraksjonert strålebehandling til 64 Gy med konkomitant ukedose doxorubicin. Påfølgende kombinasjonskemoterapi, f.eks. karboplatin/paklitaksel vurderes. Dersom høy alder, redusert allmenntilstand eller manifeste fjernmetastaser ved diagnose, tilbys ofte palliativ lokoregional strålebehandling mot hals med mål om tumorkontroll i pasientens gjenværende levetid for palliasjon av lokoregionale symptomer, unngåelse av tracheostomi og død i asfyksi. For øvrig fokus på god symptomlindrende behandling/palliasjon.

Dersom behandling med dabrafenib/trametinib innføres, anbefales dette i internasjonale retningslinjer å gis som primær behandling med rask oppstart etter diagnose (ref 3, ventede oppdaterte ATA (American Thyroid Association)-retningslinjer). Ved inoperabelt stadium IVB, kan respons konvertere pasienten til operabel status. I så fall vil påfølgende kirurgi og postoperativ strålebehandling bli aktuelt som tilleggsbehandling. Tilsvarende kan være aktuelt ved stadium IVC og god tumorrespons på dabrafenib/trametinib: selv ved rester av markoskopisk fjernmetastatisk sykdom, kan radikal lokoregional tumorkirurgi og postoperativ strålebehandling være aktuelt for å gjøre påfølgende symptomatisk lokoregional progresjon i gjenværende levetid mindre sannsynlig. Slik sett kan ny behandling for enkelte pasienter komme i tillegg til allerede etablert behandling.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Ad punkt 6.5: det er gitt tillatelse til off-label behandling ved noen tilfeller i Norge de siste årene.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Fagområde: onkologi

Pasienter: BRAF-mutert ATC, inoperabelt stadium IVB og stadium IVC

Andre grupper: nei

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig sykdom uten kurativt behandlingstilbud eller etablert behandling med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Pasientene har kort forventet levetid og risiko for svært plagsomme/truende lokoregionale symptomer.

Forventet effekt

Tumorrespons med påfølgende redusert symptomtrykk, muligheter for mer aggressiv lokalbehandling, forlenget levetid og sannsynlig bedret livskvalitet

Sikkerhet og bivirkninger

Forventes sammenliknbart med bruk av medikamentene på etablert indikasjon (BRAF-mutert malignt melanom og ikke-småcellet lungekreft)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Insidensen av ATC i Norge er 10-20 pasienter per år. Et flertall av disse pasientene vil være i inoperabelt stadium IVB og stadium IVC ved diagnose. En stor andel av pasientene med initialt stadium IVA og operabelt stadium IVB vil påfølgende residivere med fjernmetastaser. I motsetning til bl.a. nord-amerikanske data som angir BRAF-mutasjonsfrekvens ved ATC til 40-60%, sees i franske og tyske data langt lavere BRAF-mutasjonsfrekvens på 10-15% (ref 6, 7), sistnevnte samsvarer med inntrykk fra norsk populasjon uten at vi har egne data tilgjengelig. Dette tilsier at behandlingen kan være aktuell for anslagsvis 1-3 pasienter årlig i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Medikamentene har en utsalgspris tilsvarende NOK 170.000/måned basert på oppgitt pris i Felleskatalog. Grunnet noen langvarige responser kan dette være behandling enkelte pasienter står på over lengre tid. På den annen side er behandlingen aktuell for et svært lavt antall pasienter per år.

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

1. Subbiah V et al., J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):7-13
2. Wang JR, et al., Thyroid. 2019 Aug;29(8):1036-43
3. Filetti S, et al. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856-83
4. Prasongsook N, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2017 Dec 1;102(12):4506-14
5. Jacobsen AB, et al., Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Dec;274(12):4203-9
6. Bonhomme B, et al. Thyroid. 2017 May;27(5):682-692
7. Tiedje V, et al. Oncotarget. 2017 Jun 27; 8(26): 42613–42620

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

Novartis

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

Medikamentene har MT for BRAF-mutert malignt melanom og ikke-småcellet lungekreft

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

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er fagansvarlig for thyroideaonkologisk behandling ved avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, og har ingen interessekonflikter knyttet til behandlingen/Novartis.



Bestilling nr: ID2021_022

Tittel på bestillingen:

Egnetthetsvurdering - Dabrafenib og trametinib til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Forslaget som er sendt inn omhandler en indikasjon Legemiddelverket ikke kan se at det er sendt inn søknad om MT for.

Dabrafenib (BRAF-hemmer) og trametinib (MEK-hemmer) som kombinasjon er fra før av godkjent til bruk i behandlingen av melanom og ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600E-mutasjon.

Godkjente indikasjoner i Norge:

Dabrafenib (Tafinlar)

Melanom: Behandling, som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, av voksne med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. *Adjuvant behandling av melanom:* Adjuvant behandling, i kombinasjon med trametinib, av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon. *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):* Behandling, i kombinasjon med trametinib, av voksne med avansert NSCLC med en BRAF V600-mutasjon.

Trametinib (Mekinist)

Melanom: Behandling, som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib, av voksne med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Monoterapi har ikke vist klinisk virkning hos pasienter som har progrediert ved tidligere BRAF-hemmende behandling. *Adjuvant behandling av melanom:* Adjuvant behandling, i kombinasjon med dabrafenib, av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon. *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):* Behandling, i kombinasjon med dabrafenib, av voksne med avansert NSCLC med en BRAF V600-mutasjon.

BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom

Anaplastisk thyroidakarsinom (ATC) er en svært aggressiv kreftsykdom med kort forventet levetid og ingen kurativ behandling utover for en liten andel av tilfellene der komplett reseksjon av primærtumor er mulig (stadium IVA og operabel stadium IVB).

Norsk klinisk praksis i dag

Man har per i dag ingen etablert systemisk tumorrettet behandling for denne pasientgruppen med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Avhengig av symptomer, alder og allmenntilstand gis oftest lokoregional strålebehandling mot tumor på hals med intensjon om lokal tumorkontroll/unngåelse av død i asfyksi. For svært



behandlingsmotiverte pasienter vurderes behandlingsforsøk med kombinasjonskemoterapi (f.eks. karboplatin/paklitaksel).

Plassering av metode i dagens praksis

Forslagsinnsender forklarer at dersom behandling med dabrafenib/trametinib innføres, anbefales dette i internasjonale retningslinjer å gis som primær behandling med rask oppstart etter diagnose. Ved inoperabelt stadium IVB, kan respons konvertere pasienten til operabel status. I så fall vil påfølgende kirurgi og postoperativ strålebehandling bli aktuelt som tilleggsbehandling. Tilsvarende kan være aktuelt ved stadium IVC og god tumorrespons på dabrafenib/trametinib: selv ved rester av markoskopisk fjernmetastatisk sykdom, kan radikal lokoregional tumorkirurgi og postoperativ strålebehandling være aktuelt for å gjøre påfølgende symptomatisk lokoregional progresjon i gjenværende levetid mindre sannsynlig. Slik sett kan ny behandling for enkelte pasienter komme i tillegg til allerede etablert behandling.

Forventet effekt: Tumorrespons med påfølgende redusert symptomtrykk, muligheter for mer aggressiv lokalbehandling, forlenget levetid og sannsynlig bedret livskvalitet

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Forslagsstiller angir at månedlig kostnad er 170 000 NOK per pasient med kombinasjonen basert på maks. AUP. Dosering er dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1 ved inkurabel BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC), dvs inoperabel lokalavansert (stadium IVB) og fjernmetastatisk (stadium IVC) sykdom.

I ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Indikasjon II - Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon. Adjuvant.

For denne indikasjonen er det snakk om 1-3 pasienter årlig i Norge som er aktuelle for behandling, der lengden på behandling kan variere. Median overlevelse er på kun 3-4 mnd ved fjernmetastatisk ATC.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Metoden har fått MT av FDA, men det foreligger ingen søknad om MT for angitt indikasjon hos EMA.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Forslaget gjelder metodevurdering av en indikasjon uten MT (heller ikke pågående MT prosess for denne indikasjonen). Her har metoden vært godkjent til off-label bruk ved noen anledninger i Norge.



Legemiddelverket vurderer at dette ikke er en type sak som det normalt bestilles metodevurdering for, og det vil også trolig være vanskelig å gjennomføre en CUA grunnet mangelfullt datagrunnlag.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_022

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.).

Thyroideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram, under oppdatering 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: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1. 2014 NEI ☐

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

Saksnummer 038-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_023 Hemlibra (Emicizumab) til profylaktisk behandling av pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Ses sammen med ID218_066 - "ny vurdering" (forslag)

Kort om metoden fra forslaget (hele forslaget vedlagt):

- Forslagsstiller er firma: Roche Norge AS
- Metoden har tidligere vært vurdert (ID2018_066) og var oppe til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020. Utfallet ble da en negativ beslutning.
 - Det har skjedd en innsnevring i godkjent indikasjon og mulighet for mer fleksibel dosering. Indikasjonen gjelder kun for pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Vedlikeholdsdose med Hemlibra kan i tillegg til ukentlig subkutan behandling, nå også gis annenhver uke eller hver fjerde uke.
- Vi som firma har nå vært i dialog både Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS) og Statens legemiddelverk (SLV) om videre prosess for innføring av metoden. Basert på tilbakemeldinger fra LIS har vi forstått at de oppfatter at opprinnelig innsendt dokumentasjon har en del mangler som ikke ble identifisert av SLV. Dette igjen har medført at utarbeidet metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon er mindre egnet som grunnlag for videre prosess om innføring.
- Vi som firma har derfor fått på plass en ny modell med utbedringer som adresserer utfordringene i tillegg til andre utbedringer som tillater større grad av fleksibilitet. Følgende har blitt utbedret / lagt til:
 - Nytteverdier inkludert. Oppdatert modell gjør det mulig å beregne alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet).
 - Beregninger av svinn er inkludert i modellen for både komparatorarm og intervensjonsarm.
 - Inklusjon av flere kilder for estimering av viktige parametere.
 - En indirekte sammenligning er inkludert i modellen. Dette gjør det mulig med mer robuste beregninger av årlig blødningsrate.
 - Ny dosering inkludert (annenhver og hver fjerde uke), noe som vil påvirke beregninger av både administrasjonskostnader og svinn.
- Ny modellen gjenspeiler på en bedre måte reelle kostnader over en lengre tidshorisont. Med ny modell får SLV stor grad av fleksibilitet til å gjøre endringer.
- Med en ny/oppdatert vurdering der manglene er adressert vil vi som firma også kunne inngi et oppdatert pristilbud som vil redusere kostnadene ytterligere enn ved forrige inngitte pristilbud.
- Vi ønsker å ha en konstruktiv dialog med Nye metoder, der målet er å komme frem til en god løsning for pasientene som er aktuelle for behandling med Hemlibra.
- Til tross for at dagens FVIII standard-behandling av pasienter med alvorlig hemofili uten inhibitorer er sett på som effektiv og godt tolerert, finnes det fortsatt et udekket medisinsk behov for mer effektive, fleksible og pasientvennlige behandlingsalternativer.

NYE METODER

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):

- I motsetning til tilførsel av eksogen faktor VIII dannes det ikke inhibitorer mot emicizumab, og emicizumab er også effektivt til pasienter som har dannet inhibitor mot faktor VIII (denne indikasjonen er innført, ID2017_104)
- Emicizumab er effektivt for å hindre blødninger, men det er også faktor VIII. Det er mulig, og Roche hevder, at blødningsraten for pasienter med emicizumab vil være lavere enn for faktor VIII, men dette må i så fall utredes nærmere. Andre gevinster, som trolig kan være viktig, er at det dannes noe mindre inhibitor mot emicizumab, og at administrasjon av emicizumab både er sjeldnere og enklere enn for eksogen faktor VIII.
- Fimra viser ikke til nye data i forslaget. Hverken den reduserte doseringsfrekvensen, eller innskrenkingen av indikasjonen har stor praktiske betydninger for analysen. Roche har tilbudt å levere nye analyser, inkludert en helseøkonomisk modell som kan vise forskjeller mulige gevinster i livskvalitet og en indirekte sammenligning med andre behandlinger for hemofili A.
- SLV har i sin tidligere vurdering vurdert at det er tilstrekkelig dokumentert at det er effektivitet mellom emicizumab og profylaktisk behandling med faktor VII. Samtidig er det også lagt til grunn at det ikke oppstår inhibitorer, og at det derfor oppstår en stor innsparing knyttet til dette.
- Roche mener at emicizumab i hovedsak vil være aktuelt for pasienter som av ulike grunner ikke får nytte av, eller har store problemer med å bruke intravenøs faktor VIII. Disse pasientene er i nokså lite grad inkludert i den innsendte analysen, slik at analysen i liten grad vil gjenspeile de pasientene som faktisk er aktuelle for behandling.
- Det er mulig det bør finnes en pragmatisk løsning for disse pasientene, men SLV mener at nytten av å gjennomføre en ny metodevurdering basert på det Roche tilbyr neppe er fornuftig bruk av saksbehandlingsressurser, gitt at hovedgevinstene ved behandling allerede er fanget opp i vår forrige analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill:

-Har meget god erfaring med bruk av metoden- men kun til pasienter med inhibitor.

-Metoden bør prioriteres for metodevurdering da denne metoden vil være et viktig supplement til eksisterende behandling for pasienter uten inhibitor. Spesielt for de pasientene med store utfordringer relatert til bløderbehandlingen.

-Alternativet i dag er tradisjonell behandling med faktorkonsentrater. Andre behandlingsalternativer er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.

-Prisen vil være viktig i denne sammenhengen.

Samlet vurdering/prioritering fra: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:
Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Even Stubberud
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Even.stubberud@roche.com
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:

Hemlibra (Emicizumab) til profylaktisk behandling av pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Hemlibra er et rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonalt antistoff. Emicizumab gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII ved å binde til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), som er nødvendig for effektiv homeostase. På grunn av strukturen til emicizumab, er det ikke forventet at emicizumab vil bli påvirket av eksisterende faktor VIII-inhibitorer. Legemidlet er fra tidligere indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili med antistoff mot faktor VIII.

Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Dosen administreres som en subkutan injeksjon.

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

Metoden har tidligere vært vurdert (ID2018_066) og var oppe til beslutning i Beslutningsforum 27. januar 2020. Utfallet ble da en negativ beslutning. Statens legemiddelverk (SLV) fremhevet da i metodevurderingens kapittel seks (Diskusjon og oppsummering) med at "Dersom effektforskjeller mellom emicizumab og dagens standardbehandling skal kunne brukes for å forsvare en eventuell høyere behandlingskostnad for emicizumab, må i tilfelle forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse. Dette foreligger ikke per dags dato." I tillegg ble det påpekt at "analysen er beheftet med en rekke usikkerhetsmomenter", ref. under.

I etterkant av beslutningen har vi vært i dialog med både Sykehusinnkjøp (LIS) og SLV om videre prosess for innføring av metoden. Basert på tilbakemeldinger fra LIS har vi forstått at de oppfatter at opprinnelig innsendt dokumentasjon har en del mangler som ikke ble identifisert av SLV. Dette igjen har medført at utarbeidet metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon er mindre egnet som grunnlag for videre prosess om innføring.

De største utfordringene er slik vi har forstått det:

1. Tidsperspektivet som benyttes i metodevurderingen (2 år) og at
2. Svinn var ikke inkludert i kostnadsminimering modellen.

I tillegg til dette har det siden innsendelsen av dokumentasjon til metodevurdering (ID2018_066) og vurdering av indikasjonsutvidelsen av EMA skjedd en innsnevring i godkjent indikasjon og mulighet for mer fleksibel dosering:

3. Indikasjonen gjelder kun for pasienter med *alvorlig* grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.
4. Vedlikeholdsdose med Hemlibra kan i tillegg til ukentlig subkutan behandling (1,5 mg/kg) , nå også gis annenhver uke (3 mg/kg) eller hver fjerde uke (6 mg/kg)

Vi har derfor fått på plass en ny modell med utbedringer som adresserer utfordringene nevnt ovenfor, i tillegg til andre utbedringer som tillater større grad av fleksibilitet. Følgende har blitt utbedret / lagt til:

- **Nytteverdier inkludert** - Oppdatert modell gjør det mulig å beregne alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet).
- Beregninger av **svinn** er inkludert i modellen for både komparatorarm (FVIII) og intervensjonsarm (Hemlibra).
- Inklusjon av flere kilder for estimering av viktige parametere.
- En **indirekte sammenligning (ITC)** er inkludert i modellen. Dette gjør det mulig med mer robuste beregninger av ABR (årlig blødningsrate)
- **Ny dosering** inkludert (annenhver og hver fjerde uke), noe som vil påvirke beregninger av både administrasjonskostnader og svinn.
- Modellen gjenspeiler på en bedre måte reelle kostnader over en lengre tidshorisont (mulighet til å utforske forskjellige tidshorisonter, inkludert livsperspektiv).
- Stor grad av fleksibilitet for SLV til å gjøre endringer

Med en ny/oppdatert vurdering der manglene er adressert vil vi også kunne inngi et oppdatert pristilbud som vil redusere kostnadene ytterligere enn ved forrige inngitte pristilbud.

Vi ønsker å ha en konstruktiv dialog med Nye metoder, der målet er å komme frem til en god løsning for pasientene som er aktuelle for behandling med Hemlibra.

Til tross for at dagens FVIII standard-behandling av pasienter med alvorlig hemofili uten inhibitorer er sett på som effektiv og godt tolerert, finnes det fortsatt et udekket medisinsk behov for mer effektive, fleksible og pasientvennlige behandlingsalternativer.

De viktigste medisinske behovene er:

1. Pasienter med utilstrekkelig effekt/blødningskontroll med bruk av FVIII preparater
2. Pasienter som har utfordringer med IV-administrering grunnet problematisk venøs tilgang
3. Redusere risiko for utvikling av inhibitorer
4. Redusere behandlingsbyrden for pasient og pårørende

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

P: Pasienter med alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII (barn og voksne)

I: Den relevante intervensjonen av denne dossier er Hemlibra, en rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder med moderat affinitet til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), som etterligner ko-faktorfunksjonen til aktivert faktor VIII. Startdose på 3 mg/kg ukentlig de fire første ukene, deretter 1,5 mg/kg ukentlig, annenhver uke (3 mg/kg) eller hver fjerde uke (6 mg/kg) .

C: FVIII-preparater som inngår i gjeldende LIS-anbud, basert på fordeling av markedsandel over siste 12 måneder og dosering fra preparatomtalene for estimering av kostnader. Gjeldende klinisk praksis for behandling av hemofili A, inkludert plasma-avledede og rekombinante FVIII-preparater på profylaktisk behandlingsregime. De seks mest brukte FVIII-produkter brukt i Norge per september 2020 er Kovaltry (Bayer), Elocta (Sobi), Refacto AF (Pfizer), Nuwiq (Octapharma), Advate(Shire), og Adynovi (Shire).

O: Blødninger (behandlede blødninger, alle blødninger, behandlet og ubehandlede leddblødninger, behandlede spontane blødninger) som måles som antall blødninger over en gitt eksponeringstid, årlig blødningsrate (ABR), og som andel av pasientene med null blødninger, livskvalitet og nytteverdier (HRQoL); andre utfall er helsestatus, utvikling av FVIII-hemmere og sikkerhet (uønskede hendelser/bivirkninger).

*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?)

Målsetningen for behandlingen av hemofili A er å forebygge (profylakse) ukontrollerte blødninger, stanse akutt blødning som har oppstått, samt på lengre sikt forebygge komplikasjoner som leddskader grunnet blødning. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante faktor VIII-preparater.

Norske kliniske eksperter vurderer at Hemlibra ikke vil erstatte dagens standardbehandling med FVIII hos pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII, men kun brukes unntaksvis på grunn av medisinske årsaker (f.eks. utilstrekkelig effekt/blødningskontroll, problematisk venøs tilgang etc.). Følgelig vil pasientgrunnet være begrenset.

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

Hemlibra som behandling hos pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII er tatt i bruk i 23 land verden over, og totalt (begge indikasjoner) er ca. 8200 pasienter per oktober 2020.

I Norge er Hemlibra foreløpig kun tatt i bruk i pasienter som har utviklet antistoffer (innført indikasjon). Så vidt Roche bekjent er det per i dag få eller ingen pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII som er behandlet med Hemlibra i Norge.

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐
Annet (beskriv)	☐

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

Eventuelle kommentarer:

Legemidlet er fra tidligere indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili med antistoff mot faktor VIII. For denne indikasjonen har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag.

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?))

Fagområde og pasienter som beskrevet i PICO over.

Ved en eventuell innføring av metoden vil både pasienter og pårørende oppleve positive konsekvenser i form av blant annet sjeldnere behandling enn ved dagens behandling (store tids-/ressursbesparelser). I tillegg vil pasienter, og pårørende til barn, oppleve positive konsekvenser i form av mer skånsom behandling da Hemlibra gis som subkutan formulering (raskere og mer skånsomt).

Utover dette kan det nevnes at de samme fordelene vil gjelde for personell som gir opplæring i intravenøs 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

Hemlibra er indisert for behandling av pasienter med alvorlig hemofili A. I følge norske kliniske eksperter vil ikke Hemlibra erstatte dagens standardbehandling med FVIII, men kun brukes unntaksvis på grunn av medisinske årsaker (f.eks. ukontrollerte blødninger, problematisk venøs tilgang etc.). Følgelig vil disse pasientene ha en høyere alvorlighet enn hemofili A pasienter generelt.

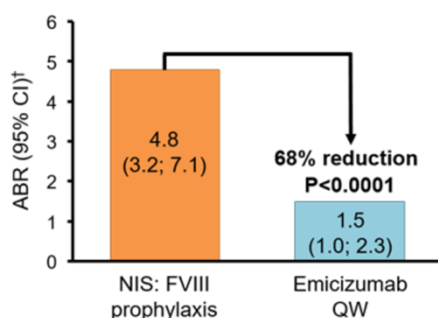
Forventet effekt

Effekten av Hemlibra for rutinemessig profylakse hos pasienter med hemofili A uten FVIII inhibitorer har blitt evaluert i to fase III kliniske studier (HAVEN 3 og HAVEN 4). I tillegg ble oppdaterte langtidsdata fra HAVEN 1-4 studiene nylig presentert på ASH2020- kongressen, og resultatene vil publiseres i journalen Blood om kort tid.

HAVEN 3 var en randomisert, multisenter, åpen, klinisk fase III-studie med 152 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer, som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med FVIII. Pasientene fikk subkutan Hemlibra, 3 mg/kg én gang ukentlig de første fire ukene, etterfulgt av enten 1,5 mg/kg én gang ukentlig (arm A og D) eller 3 mg/kg annenhver uke (arm B), eller ingen profylakse (arm C).

Resultater fra HAVEN 3 studien viste at pasientene som fikk Hemlibra behandling hver uke (arm A) eller annenhver uke (arm B) fikk hhv. 96% og 97% (begge $p < 0,001$) reduksjon i årlig blødningsrate (ABR) sammenliknet med pasienter som mottok episodisk FVIII behandling (arm C). I tillegg hadde hhv. 56% og 60% av pasienter som mottok Hemlibra hver uke (arm A) eller annenhver uke (arm B) ingen behandlede blødninger sammenliknet med arm C, hvor alle pasientene hadde behandlede blødninger.

I intra-pasientanalysen for HAVEN 3 (arm D) resulterte Hemlibra i en 68% ($p < 0,001$) reduksjon i blødningsrate for behandlede blødninger (ABR) sammenlignet med tidligere FVIII-profylakse.



Figur 1: Hemlibra prophylaxis reduced the annual bleeding rate (ABR) by 68 % compared to FVIII prophylaxis.

HAVEN 4 var en enarmet, multisenter, klinisk fase III-studie med 41 mannlige voksne og ungdom (i alderen ≥ 12 år og > 40 kg) med hemofili A med FVIII-inhibitorer eller med alvorlig hemofili A uten FVIII-inhibitorer som tidligere fikk enten episodisk (ved behov) eller forebyggende behandling med bypass-midler eller FVIII. Pasientene fikk Hemlibra forebyggende – 3 mg/kg én gang ukentlig i fire uker etterfulgt av 6 mg/kg hver fjerde uke deretter. Hovedmålet med studien var å evaluere effekten av Hemlibra, gitt forebyggende hver fjerde uke, i å opprettholde tilstrekkelig blødningskontroll, basert på behandlede blødninger.

Resultater fra HAVEN 4 viste at Hemlibra administrert subkutan hver fjerde uke (Q4W) førte til klinisk relevant blødningskontroll, vist som årlig blødningsrate (ABR) for behandlede blødninger på 2,4 (95% CI 1,4–4,3). Videre hadde 56 % av pasientene ingen behandlede blødninger og omtrent alle pasientene (90%) hadde 0-3 behandlede blødninger.

Resultatene fra HAVEN 4 viste tilstrekkelig blødningskontroll selv ved administrering av Hemlibra hver fjerde uke, noe som kan ytterligere redusere behandlingsbyrden. For mer informasjon om effekt, se godkjent Hemlibra preparatomtale og referanser nedenfor.

Sikkerhet og bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert i $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (20 %), artralgi (15 %) og hodepine (14 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

For mer informasjon om sikkerhet og bivirkninger, se godkjent Hemlibra preparatomtale og referanser nedenfor.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I Norge er det om lag 330 personer med hemofili A, hvorav rundt 200 pasienter har hemofili A av alvorlig grad (<1% FVIII). I følge norske kliniske eksperter vil et mindretall av disse pasientene være aktuelle for behandling med Hemlibra, grunnet medisinske årsaker som f.eks utilstrekkelig effekt/blødningskontroll, utfordringer med venøs tilgang ved IV-infusjon (f.eks. nydiagnostiserte barn) etc. Følgelig vil pasientgrunnlaget være begrenset. Roche estimerer at rundt 40 non-inhibitor pasienter kan være aktuelle for behandling med Hemlibra ett år etter innføring.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ref. punkt 11 i dette innspillsskjemaet: En innføring av Hemlibra til behandling av pasienter med alvorlig grad av hemofili A uten antistoff mot faktor VIII vil først og fremst pasienter og pårørende oppleve positive konsekvenser i form av blant annet sjeldnere behandling enn ved dagens behandling (store tids-/ressursbesparelser). I tillegg vil pasienter, og pårørende til barn, oppleve positive konsekvenser i form av mer skånsom behandling da Hemlibra gis som subkutan formulering (raskere og mer skånsomt).

Utover dette kan det nevnes at de samme fordelene vil gjelde for personell som gir opplæring i intravenøs behandling.

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

Mahlangu, J. et al. (2018) 'Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors', New England Journal of Medicine, 379(9), pp. 811–822. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.

Pipe, Steven W et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. The Lancet Haematology, Volume 6, Issue 6, e295 - e305

Callaghan, MU. et al. (2020) Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies (accepted for publication in Blood)

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20\(Hemlibra\)_ID2018_066%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)_ID2018_066%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20\(Hemlibra\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

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

MT-innehaver er Roche Registration GmbH, Roche Norge AS markedsfører i Norge

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

Hemlibra har MT i Norge. MT-dato første indikasjon 23.02.2018, aktuell indikasjon/metode fikk MT 14.03.2019. MT-nummer: EU/1/18/1271/002

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Som produsent og leverandør av Hemlibra har forslagsstiller økonomiske interesser i saken.



Bestilling nr: ID2021_023

Tittel på bestillingen:

Emicizumab - Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Emicizumab er den første subkutane behandlingen av hemofili A, og også det første produktet som ikke er en koagulasjonsfaktor. I motsetning til tilførsel av eksogen faktor VIII dannes det ikke inhibitorer mot emicizumab, og emicizumab er også effektivt til pasienter som har dannet inhibitor mot faktor VIII (denne indikasjonen er innført, ID2017_104)..

Emicizumab er effektivt for å hindre blødninger, men det er også faktor VIII. Det er mulig, og Roche hevder, at blødningsraten for pasienter med emicizumab vil være lavere enn for faktor VIII, men dette må i så fall utredes nærmere. Andre gevinster, som trolig kan være viktig, er at det dannes noe mindre inhibitor mot emicizumab, og at administrasjon av emicizumab både er sjeldnere og enklere enn for eksogen faktor VIII.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Et månedsforbruk for en mann på 75 kg koster 422729,10 NOK

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT for gjeldende indikasjon

Leveringstid:

Inntil 180 dager, avhengig av prioritet og hva som bestilles

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Roche har i sitt forslag ikke kommet med nye data. Hverken den reduserte doseringsfrekvensen, eller innskrekningen av indikasjonen har store praktiske betydninger for analysen. Roche har tilbudt å levere nye analyser, inkludert en helseøkonomisk modell som kan vise forskjeller mulige gevinster i livskvalitet og en indirekte sammenligning med andre behandlinger for hemofili A.

Legemiddelverket har i sin tidligere vurdering vurdert at det er tilstrekkelig dokumentert at det er *effektlikhet* mellom emicizumab og profylaktisk behandling med faktor VII. Samtidig er det også lagt til grunn at det ikke oppstår inhibitorer, og at det derfor oppstår en stor innsparing knyttet til dette.

Roche mener også at emicizumab i hovedsak vil være aktuelt for pasienter som av ulike grunner ikke får nytte av, eller har store problemer med å bruke intravenøs faktor VIII. Disse pasientene er i nokså lite grad inkludert i den innsendte analysen, slik at analysen i liten grad vil gjenspeile de pasientene som faktisk er aktuelle for behandling. Det er mulig det bør finnes en pragmatisk løsning for disse pasientene, men Legemiddelverket mener at nytten



av å gjennomføre en ny metodevurdering basert på det Roche tilbyr neppe er fornuftig bruk av saksbehandlingsressurser, gitt at hovedgevinstene ved behandling allerede er fanget opp i vår forrige analyse.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_023: Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Meget god kunnskap om bruk av metoden, men kun erfaring med klinisk bruk til pasienter med inhibitor
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Meget god erfaring med bruk av metoden, men kun til pasienter med inhibitor
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, denne metoden vil være et viktig supplement til eksisterende behandling for pasienter uten inhibitor. Spesielt for de pasientene med store utfordringer relatert til bløderbehandlingen som f.eks. residiverende blødninger til tross for konvensjonell behandling med faktorkonsentrat, problemer med venøs aksess enten grunnet vanskelig tilgjengelige vener og/eller angst for stikk
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)	Tradisjonell behandling med faktorkonsentrater. Andre behandlingsalternativer er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ja, pris

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Pål Andre Holme	Professor og overlege	Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus
Heidi Glosli	Overlege	Senter for sjeldne diagnoser, Oslo universitetssykehus

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

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 1.8.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 039-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_024_Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag om revurdering av ID2019_040 på grunn av faglig likeverdighet.
- Metoden var i Beslutningsforum den 23. november 2020 med følgende beslutning:
Siponimod (Mayzent) innføres ikke til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose. Prisen er vesentlig høyere enn prisen for annet godkjent preparat til behandling ved denne indikasjonen. Det er ikke dokumentert fordeler ved Siponimod (Mayzent) som kan tilsa at dette preparatet kan ha en høyere pris.
- Nylige publiserte sekundære studieanalyser fra EXPAND-studien, viste en klinisk meningsfull forbedring i kognitiv prosesseringshastighet (målt med SDMT) hos over en tredjedel av de siponimod-behandlede pasientene sammenlignet med placebo. Den observerte forbedringen i kognitiv funksjon med siponimod, indikerer at det er en gevinst av behandlingen selv i en pasientgruppe med høy sykdomsbyrde.
- Selv om siponimod brukes til pasienter med tegn på progresjon, mener Novartis at dagens publiserte konkurransedokumenter bør gjenspeile faglig likeverdighet dersom en ny metodevurdering bestilles.
- Novartis anslår at det per i dag er 667 pasienter som kan være relevant for behandling med siponimod. Dette er pasienter med progresjon som allerede står på behandling, og som vil bytte behandling til Mayzent eller andre medikamenter ved sykdomsgjennombrudd.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen er vedlagt):

- Forslagsstiller viser til prosessen rundt bestilling ID2019_101 (Ozanimod til RRMS), der ozanimod ble vurdert som medisinsk faglig likeverdig som fingolimod av LIS' MS spesialistgruppe. Til forskjell fra ozanimod, har siponimod ikke MT for indikasjonen RRMS i EU, og det er heller ingen kliniske studier på gang spesifikt for relapserende former for MS.
- Legemiddelverket vurderer at en evt. bestilling i denne saken må avklares/forankres i LIS spesialistgruppe for MS.
- Legemiddelverket foreslår normalt ikke bestillinger av metodevurderinger i saker der det ikke foreligger MT for den aktuelle indikasjonen eller er pågående MT søknad.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF (hele innspillet vedlagt):

- Den gjennomførte metodevurderingen (ID2019_040) sammenligner siponimod med interferon beta-1b, som (bl.a.) har SPMS som godkjent indikasjon.
- Novartis har foreslått ny vurdering av siponimod til SPMS basert på en forståelse av at siponimod er faglig likeverdig med øvrige S1P reseptor modulatorer, med henvisning til at «I etterkant [...] ble siponimod vurdert faglig likeverdig med andre S1P reseptor modulatorer».
- Teksten som fremkommer i anbudsdokumentene (konkurransegrunnlaget) som ble lagt ut på høring 05.01.2021 er som følger: «For S1P reseptor modulatorene vil fingolimod, ozanimod og ponesimod **sammenlignes for RRMS**, siponimod **for SPMS**»

NYE METODER

- Ingen av de øvrige S1P reseptor modulatorene er vurdert eller innført spesifikt til SPMS. Det er derfor vanskelig å beslutte innføring til SPMS basert på faglig likeverdighet med fingolimod, ozanimod, og ponesimod.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Siponimod er en S1P-reseptormodulator og bør sammenliknes mot andre medikament i samme kategori. Metoden bør prioriteres fordi en øket mengde tilgjengelige S1P-modulatorer sannsynligvis vil gi øket konkurranse og lavere pris på denne typen preparater.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Metoden bør prioriteres. Tilgjengelighet av flere faglig likeverdige legemidler vil gi økt mulighet for persontilpasset medisin for brukerne. I tillegg vil dette gi grunnlag for konkurranse på pris. Det er en økende fokus også blant personer med MS om «innskrenkingen» i bruk av legemidler mot MS. Tror det er av allmenn interesse at det gjøres en grundig vurdering av de enkelte legemidler, slik at vi i hvert fall kan vise til prosessen i dialogen med pasientene.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonal faglig retningslinje for MS. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019.

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	Nikolas Weise
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Novartis Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	M +47 451 418 70 Nikolas.weise@novartis.com
Dato for innsending av forslag	11.12.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ny metodevurdering for siponimod (Mayzent®) på bakgrunn av faglig likeverdighet.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Siponimod er en selektiv agonist av sfingosin-1 fosfat-reseptor 1 og 5 som finnes på celleoverflaten til lymfocytter. Modulering av S1P-reseptorene fører til at lymfocytene forhindres fra å forlate lymfeknuten, og reduserer resirkuleringen av lymfocytter inn i sentralnervesystemet. Dette fører til at sentral inflammasjon begrenses hos personer med multippel sklerose (MS) (1,2). Siponimod administreres peroralt (2), og har vist å redusere sykdomsprogresjon (målt med EDSS) hos personer med relapserende MS med progresjon i fase 3 studien EXPAND (3). Nylige publiserte sekundære studieanalyser fra EXPAND-studien, viste en klinisk meningsfull forbedring i kognitiv prosesseringshastighet (målt med SDMT) hos over en tredjedel av de siponimod-behandlede pasientene sammenlignet med placebo (4). Den observerte forbedringen i kognitiv funksjon med siponimod, indikerer at det er en gevinst av behandlingen selv i en pasientgruppe med høy sykdomsbyrde (4, 5).

Referanser:

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency: Assessment report Mayzent. Procedure no. EMEA/H/C/004712/0000.Doc.ref EMA/CHMP/652767/2019. (14. November 2019). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (hentet 10.desember 2020)
2. European Medicines Agency. Summary of Products Characteristics (SPC). Mayzent (siponimod). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_no.pdf (hentet 10.desember 2020)
3. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
4. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Wright I, Karlsson G, Dahlke F, Wolf C, Kappos L. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.00000000000011275.
5. Leavitt VM, Rocca M. Siponimod for Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Thinking Through the Evidence. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):91-92. doi: 10.1212/WNL.00000000000011279.

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

Novartis har sent dokumentasjon til metodevurdering for siponimod til behandling av aktiv sekundær progressiv multippel sklerose (aSPMS). På bakgrunn av EUnetHTA sin rapport konkluderte Legemiddelverket med at det ikke kunne vises bedre effekt av siponimod sammenlignet med interferon beta-1b og Beslutningsforum besluttet 23. november at siponimod ikke skal innføres på dette tidspunktet. Legemiddelverket oppsummerer i sin rapport at «*andre legemiddel enn interferon betala-1b kan vere aktuelle som komparatorar ved SPMS*».

I etterkant av den veiledende kunngjøringen av LIS 2133 S1P reseptor modulatorer RRMS den 13. september 2020, samt veiledende kunngjøring av LIS 2105a MS den 29. oktober 2020, ble siponimod gruppert i samme gruppe med andre S1P reseptor modulatorer. I medisinsk praksis vil derfor bruken være overlappende med andre medikamenter i denne klassen. Det vil derfor tenkes at de andre S1P reseptor modulatorene, Fingolimod/ozanimod/ponesimod, vil brukes av pasienter i en progressiv fase både for de som har fått- og de som ikke har fått diagnosen aSPMS.

Formuleringen om sammenlignbarhet i de to anbudene har endret seg flere ganger, og det fremgår ikke klart hvorvidt spesialistgruppen har vurdert at siponimod kan bli brukt til de samme pasientene (se punkt 4. under) som andre S1P reseptor modulatorer. Det vises midlertidig til publiserte anbudsdokumentene av LIS 2105a MS, der siponimod ikke lenger er nevnt i gruppen med andre S1P reseptor modulatorer.

Legemiddelverket nevner i sin vurdering at «*I samsvar med retningslinjene poengterer klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med at skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i klinisk praksis.*» (se punkt 5. under).

Selv om siponimod brukes til pasienter med tegn på progresjon, mener Novartis at dagens publiserte konkurransedokumentene bør gjenspeile faglig likeverdighet dersom en ny metodevurdering bestilles.

Tilsvarende tidligere eksempler kan en slik vurdering gi grunnlag for en ny bestilling og metodevurdering som kan føre til innføring og et nytt verktøy til verktøykassen til MS behandlingen.

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.*

Siponimod kan bli sammenlignet med andre S1P-reseptor modulatorer for overlappende indikasjoner.

Pasientpopulasjon: Siponimod brukes til pasienter med aktiv sekundær progressiv MS (relapserende former av MS med tegn på progresjon). Novartis anslår at det per i dag er 667 pasienter som kan være relevant for behandling med siponimod. Dette er pasienter med progresjon som allerede står på behandling, og som vil bytte behandling til Mayzent eller andre medikamenter ved sykdomsgjennombrudd.

Intervensjon: Siponimod (Mayzent), jf. [Preparatomtale](#).

Komparator: Faglig likeverdige legemidler (S1P reseptor modulatorer).

Utfallsmål: Tilsvarende faglig likeverdige legemidler (S1P reseptor modulatorer).

*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?)

Per dags dato kan glatirameracetat, interferon beta (INFB), alemtuzumab, dimetylfumarat, kladribin, rituksimab, teriflunomid og ozanimod brukes ved behandling av MS. Gilenya og natalizumab gis ikke til nye pasienter.

Legemiddelverkets metodevurdering av siponimod (ID 2019_040) rapporterer følgende:

- Sjukdomsmodulerende behandling som blir sett i gang ved RRMS blir i stor grad videreført ved utvikling av SPMS og dei nemnde legemidla (red. anm. som over, med unntak at ozanimod som ikke var tilgjengelig ved metodevurdering) kan derfor være aktuelle som komparatorar. Av dei aktuelle legemidla er det berre INFB-1b som har spesifikk indikasjon til behandling av SPMS.
- I samsvar med retningslinjene poengterer klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med at skillet mellom RRMS og SPMS ikkje er direkte relevant for behandlingsval i klinisk praksis.

På bakgrunn av punktene over mener Novartis at siponimod vil kunne være et ytterligere behandlingsalternativ innenfor gruppen MS-legemidler som er tilgjengelig i dag.

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:

Siponimod er blant annet godkjent i Tyskland, Sverige, UK og Skottland, Italia, Frankrike og Spania. Metoden er under vurdering hos legemiddelmyndigheter i Danmark og Finland.

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

- | | |
|---|--------------------------|
| Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket | ☐ |
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

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

Eventuelle kommentarer:

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

Nevrologi

Pasienter med relapserende former av MS med tegn på progresjon (aktiv SPMS).

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

Multipel sklerose anses som en alvorlig sykdom. Tidligere metodevurderinger har rapportert et absolutt prognosetap på 32.1 QALYs for RRMS pasienter (1), og 26 QALYs for PPMS pasienter (2).

(1) Hagen G, Lund UH, Fretheim A, Hamidi V. Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation. 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019.

(2) Statens Legemiddelverk. Ocrelizumab - Indikasjon II - Behandling av primær progressiv multipel sklerose. ID-nr 2016_100. 2018.

Forventet effekt

Faglig likeverdig til andre S1P reseptor modulatorer.

Sikkerhet og bivirkninger

Faglig likeverdig til andre S1P reseptor modulatorer.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det blir anslått at ca. 667 pasienter kan være aktuell for behandling med siponimod.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sammenlignbart med dagens behandlingstilbud.

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

SPC:

European Medicines Agency. Summary of Products Characteristics (SPC). Mayzent (siponimod). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_no.pdf (hentet 10.desember 2020)

Fase 2 studie attackvis MS:

Selmaj K, Li DK, Hartung HP, Hemmer B, Kappos L, Freedman MS, Stüve O, Rieckmann P, Montalban X, Ziemssen T, Auberson LZ, Pohlmann H, Mercier F, Dahlke F, Wallström E. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):756-67. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70102-9.

Fase 3 studie på relapserende MS med progresjon:

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.

Abstrakt (5 års EXPAND data på effekt og sikkerhet), ikke full publikasjon:

Kappos L, et al. Long-term Efficacy and Safety of Siponimod in Patients with SPMS: EXPAND Extension Analysis up to 5 Years. *Neurology*. 2020; 94 (15 Supplement).

Tidligere metodevurderinger:

Statens legemiddelverk. Metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta. ID2019_040 Siponimod til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). (16. September 2020). Hentet fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_040_Siponimod_Mayzent_%20sekund%C3%A6r%20progressiv%20multippel%20sklerose%20\(SPMS\)-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_040_Siponimod_Mayzent_%20sekund%C3%A6r%20progressiv%20multippel%20sklerose%20(SPMS)-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf) (hentet 10.desember 2020)

European network for health technology assessment. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Project ID: PTJA08. (Version 2.0, 03/03/2020). Hentet fra: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf> (hentet 10.desember 2020)

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency: Assessment report Mayzent. Procedure no. EMEA/H/C/004712/0000.Doc.ref EMA/CHMP/652767/2019. (oppdatert 14. November 2019). Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf (hentet 10.desember 2020)

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

Novartis Norge AS

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

Norsk markedsføringstillatelse fra 13. januar 2020.

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Novartis er markedsføreren av siponimod (Mayzent®).



Bestilling nr: ID2021_024

Tittel på bestillingen:

Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering.
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Siponimod (Mayzent) er ein sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator som fekk europeisk marknadsføringsløyve for sekundærprogressiv MS i 2019. Legemidlet har soleis ikkje MT for relapserande former for MS i Noreg, men godkjenning er gitt i USA (FDA). Det norske kliniske fagmiljøet uttalte i samband med metodevurdering ID2019_040 (Mayzent til SPMS) at skiljet mellom RRMS og SPMS er mindre relevant for behandlingsval i klinisk praksis. Siponimod er ikkje innført til behandling av SPMS i norsk klinisk praksis. S1P-reseptormodulatorar representerer eit høgeffektivt (potent) behandlingstilbod i MS i same kategori som rituksimab, kladribin og alemtuzumab, men det er ikkje semje rundt korleis MS-legemidla best bør grupperast i LIS-anbodet.
Legemiddelkostnader (inkl. mva)
Finansieringsordning: Sjukehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Ikkje MT
Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Forslagsstillar (Novartis) viser til prosessen rundt bestilling ID2019_101 (Ozanimod til RRMS), der ozanimod vart vurdert som medisinskfagleg likeverdig som fingolimod av LIS' MS spesialistgruppe. Til forskjell frå ozanimod, har siponimod ikkje MT for indikasjonen RRMS i EU, og det er heller ingen kliniske studiar på gang spesifikt for relapserande former for MS.

Legemiddelverket vurderer rs at en evt bestilling i denne saken må avklares/forankres i LIS spesialistgruppe for MS. Legemiddelverket foreslår normalt ikke bestillinger av metodevurderinger i saker der det ikke foreligger MT for den aktuelle indikasjonen eller er pågående MT søknad.

Notat

Til: Sekretariatet i Nye metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, LIS

Dato: 25.01.2021

ID2021_024 Forslag: Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum av 23. november 2020 der det står:

1. *Siponimod (Mayzent) innføres ikke til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose.*
2. *Prisen er vesentlig høyere enn prisen for annet godkjent preparat til behandling ved denne indikasjonen. Det er ikke dokumentert fordeler ved Siponimod (Mayzent) som kan tilsa at dette preparatet kan ha en høyere pris.*

Den gjennomførte metodevurderingen (ID2019_040) sammenligner siponimod med interferon beta-1b, som (bl.a.) har SPMS som godkjent indikasjon.

Novartis har foreslått ny vurdering av siponimod til SPMS basert på en forståelse av at siponimod er faglig likeverdig med øvrige S1P reseptor modulatorer, med henvisning til at «I etterkant [...] ble siponimod vurdert faglig likeverdig med andre S1P reseptor modulatorer».

Sykehusinnkjøp ønsker å oppklare at teksten som fremkommer i anbudsdokumentene (konkurransgrunnlaget) som ble lagt ut på høring 05.01.2021 er som følger:

«For S1P reseptor modulatorene vil fingolimod, ozanimod og ponesimod **sammenlignes for RRMS**, siponimod **for SPMS**»

Ingen av de øvrige S1P reseptor modulatorene er vurdert eller innført spesifikt til SPMS. Det er derfor vanskelig å beslutte innføring til SPMS basert på faglig likeverdighet med fingolimod, ozanimod, og ponesimod.

Sykehusinnkjøp er ikke kjent med at fingolimod, ozanimod eller ponesimod har søkt indikasjonen SPMS, heller ikke at siponimod har søkt indikasjonen RRMS eller at det pågår studier med siponimod ved RRMS.

Asbjørn Mack

Fagsjef

Christina Kvalheim

Fagrådgiver

Sykehusinnkjøp HF – www.sykehusinnkjop.no

Postboks 40
9811 Vadsø

Besøksadresse:
Hermetikken
Tollbugata 7
9800 Vadsø

Telefon: 78 95 07 00
e-post: post@sykehusinnkjop.no

Org nr: MVA 916 879 067 NO

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_024: Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg kjenner til vitenskapelige publikasjoner og kongresspresentasjoner på preparatet.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, siponimod er en S1P-reseptormodulator og bør sammenliknes mot andre medikament i samme kategori.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har behandlet pasienter med S1P-reseptormodulatorer mot MS siden 2012.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, metoden bør prioriteres fordi en øket mengde tilgjengelige S1P-modulatorer sannsynligvis vil gi øket konkurranse og lavere pris på denne typen preparater
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det foreligger to store fase III-studier på preparatet.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Fingolimod og ozanimod er to andre S1P-reseptormodulatorer som er tilgjengelige og brukes mot MS.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øivind Torkildsen	Overlege/Professor	Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_024: Ny metodevurdering for siponimod (Mayzent) på bakgrunn av faglig likeverdighet.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg er fagansvarlig overlege ved nevrologisk avdeling, Sykehuset Telemark, med særskilt interessefelt behandling av MS. Jeg har på nærmest daglig basis direkte behandlingsansvar for MS pasienter i Telemark. Jeg er tilknyttet MS-forskningsgruppen ved OUS og har pågående phd-arbeid innenfor MS epidemiologi. Jeg sitter som oppnevnt medlem i LIS MS spesialistgruppe /Sykehusetinnkjøp (oppnevnt fra Helse SørØst).
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Regelmessig poliklinisk behandling av personer med MS. I Telemark er jeg en av to nevrologer som jobber med denne behandlingen (vi har totalt 450 pasienter med diagnosen). Alle beslutninger om oppstart forebyggende behandling tas i fellesskap mellom nevnte to leger. Viser for øvrig til spm 1.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja Tilgjengelighet av flere faglig likeverdige legemidler vil gi økt mulighet for persontilpasset medisin for brukerne. I tillegg vil dette gi grunnlag for konkurranse på pris.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det mener jeg. Både lanseringsstudier for dette legemiddelet (Fase 2 og fase 3 studier) og på gruppenivå for andre S1P modulatorer
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Faglige likeverdige legemidler er andre S1P modulatorer: Gilenya (Novartis)

	Zeposia (BMS)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er en økende fokus også blant personer med MS om «innskrenkingen» i bruk av legemidler mot MS. Jeg tror det er av allmenn interesse at det gjøres en grundig vurderinger av de enkelte legemidler, slik at vi i hvert fall kan vise til prosessen i dialogen med pasientene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heidi Øyen Flemmen	Fagansvarlig overlege og phd-stipendiat	Nevrologisk avdeling, Sykehuset Telemark.

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Nasjonal faglig retningslinje for MS

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: Børge Myrlund Larsen

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 040-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_020 Kirurgi ved rotatorcuff-ruptur - Revurdering (metodevarsel)

Kort om metoden fra forslaget:

- Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur er en veletablert behandling, men kunnskapsgrunnlaget er svakt.
- Metodevarslet er kommet på bakgrunn av arbeidet med Revurderingsprosjektet og kontakt med «skuldergruppen» i Helse Sør-Øst som uttrykte behov for å evaluere bruk av kirurgi ved rotatorcuff-ruptur.
- Ved rotatorcuff-ruptur har en eller flere av senene som utgjør rotatorcuffen helt eller delvis løsnet fra festet sitt på humerus.
- Dagens behandling er med kirurgi eller konservativ behandling avhengig av bl.a. lesjonens omfang, årsak, pasientens alder og funksjonsnivå.
- Det finnes flere systematiske oversikter med meta-analyser fra de siste årene som beskriver kunnskapsgrunnlaget for kirurgi.
- Det er identifisert tre pågående kliniske studier hvor en er estimert ferdig 2021/22 og de to andre i 2023.
- Folkehelseinstituttet foreslår en fullstendig metodevurdering inkludert en kostnadseffektivitets-analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Nasjonale og internasjonale retningslinjer anbefaler at kirurgi vurderes ved symptomgivende, kronisk ruptur som ikke responderer på non-operativ tilnærming. Kirurgi tidlig i forløpet er anbefalt vurdert ved akutte skader etter traume pga. fare for forringing av vevskvalitet. Rotatorcuff-sutur er assosiert med gode kliniske resultater. Vurdering av nasjonal etterlevelse av anbefalte retningslinjer for degenerative lesjoner kan være av interesse. Det er godt dokumentert at ved degenerative lesjoner så responderes det godt på non-operativ behandling og bør ikke vurderes for kirurgi før dette er forsøkt. Dette er godt dokumentert i tre RCT-er. For akutte rupturer (etter traumer) foreligger det ikke vitenskapelig godt nok grunnlag for å gjøre en metodevurdering av cuffsutur. To RCT-er som tar for seg mindre traumatiske rupturer er aktive, men resultater inkludert langtidsdata derfra må avventes. Data derfra vil ikke kunne ekstrapoleres til store skader. Lesjonsgruppen akutte cuffrupturer vil være for heterogen til at en metodevurdering av denne typen lesjoner kan gjøres. Påpeker at det som er anført i metodevarsel under pkt. 2.2 er upresist. Se innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2021_020 Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur

1.1 Oppsummering

Skuldersmerter er en av de vanligste muskel- og skjelettplagene. Ved rotatorcuff-ruptur har en eller flere av senene som utgjør rotatorcuffen helt eller delvis løsnet fra festet sitt på humerus. Ruptur kan forekomme som følge av mekanisk skade, overbelastning eller degenerative prosesser (1). Forekomsten av degenerativ rotatorcuff-ruptur øker med alderen. Det er anslått at omtrent 1/3 av pasientene med ruptur ikke har plager fra skulderen (2).

Symptomatisk rotatorcuff-ruptur kan behandles med kirurgi eller konservativ behandling. Behandlingstilnærming avhenger blant annet av lesjonens omfang, årsak, pasientens alder og funksjonsnivå (1;3). Ved akutte skader anbefales kirurgi, særlig hos unge pasienter med god skulderfunksjon (1;3;4). Ved degenerativ rotatorcuff-ruptur anbefales i første omgang konservativ behandling. Til tross for at kirurgi er en veletablert behandling ved rotatorcuff-ruptur, har kunnskapsgrunnlaget for å gjøre dette vært svakt.

Ideen til dette metodevarselet kom i forbindelse med et tidligere revurderingsprosjekt i Nye Metoder; «Akromionreseksjon ved impingementsyndrom». Da FHI var i kontakt med «Skuldergruppen» i Helse Sør-Øst uttrykte fagekspertene et behov for å evaluere bruk av kirurgi ved rotatorcuff-ruptur. Det finnes flere systematiske oversikter med meta-analyser fra de siste årene som beskriver kunnskapsgrunnlaget for kirurgi ved rotatorcuff-ruptur. De fleste omfatter degenerative rupturer. Det er flere pågående randomiserte kontrollerte studier, hvorav en randomisert, kontrollert blindet studie som sammenligner kirurgi med placebo-kirurgi ved akutte rupturer (5).

Populasjon: Pasienter med rotatorcuff-ruptur (partiell og fulltykkelse, degenerativ og akutt)

Komparator: Konservativ behandling, alternativ kirurgisk metode, placebo

Intervensjon: Kirurgi med cuff-sutur

Utfall: Effekt og sikkerhet (symptomer, funksjon, HRQoL, uønskede effekter inkludert re-ruptur, rehabiliteringstid), kostnader og organisatoriske konsekvenser

1.2 Metodetype

Prosedyrer og organisatoriske tiltak

1.3 Fagområde

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

Underområde:
Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

Kommentar:

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling	
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk ☒ Sikkerhet ☒ Organisasjon ☐ Jus	3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartlegging
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

ID2020_Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur

2.1 Om metoden

- Ruptur av rotatorcuffen forekommer hyppig og øker med alderen.
- Typiske symptomer er smerter, redusert styrke og bevegelighet. Mange med rotatorcuff-ruptur har imidlertid ikke plager.
- Ved operasjon festes den skadede senen til humerus. Dette gjøres vanligvis artroskopisk. Av og til gjøres tilleggsprosedyrer med debridement og akromionreseksjon. Total rehabiliteringstid er ca. 12 måneder.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det finnes flere randomiserte kontrollerte studier av sutur ved rotatorcuff-ruptur versus ikke-kirurgisk behandling.
- Det er publisert flere systematiske oversikter med meta-analyser av sutur ved rotatorcuff-ruptur, og det er flere pågående arbeid. Disse viser at kirurgi ikke er en så effektiv behandling som man har trodd.
- De fleste studier omfatter degenerative rotatorcuff-rupturer.
- Det er flere pågående randomiserte kontrollerte studier, hvorav en randomisert, kontrollert blindet studie som sammenligner kirurgi med placebo-kirurgi ved akutte rupturer.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Vi anbefaler en fullstendig metodevurdering inkludert en kostnadseffektivitets-analyse.

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur

Generisk navn	Sutur av rotatorcuff-ruptur
Produktnavn	I/A
Produsenter	I/A

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Operasjon for rotatorcuff-ruptur gjøres i hovedsak artroskopisk (3). Ved kirurgi sutureres den skadede senen til festet på humerus via et suturanker. I tillegg til sutur av senen gjøres ofte et debridement og eventuelt akromionreseksjon for å bedre plassforholdene. Total rehabiliteringstid er på omtrent 12 måneder.
Potensiell nytte	Redusert smerte og bedring av skulderfunksjonen.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Potensielle ulemper med kirurgi: Postoperativ komplikasjon (ca 1%), kapsulitt/frozen shoulder (ca 3%), vedvarende leddstivhet (ca 10%) (3).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Skuldersmerter er en av de vanligste muskel- og skjelettplagene, og hovedårsaken er rotatorcuff-tendinopati (1). Rotatorcuff-ruptur forekommer hyppig, særlig hos eldre og aktive personer. Det kan oppstå som følge av akutt traume eller kraftig bevegelse av overarmen over skulderhøyde, overbelastning eller som følge av kronisk degenerative forandringer. Det vanligste symptomet er smerter i skulderen, spesielt ved arbeid over skulderhøyde. Nedsatt aktiv bevegelse er typisk, og svakhet i skuldermuskulaturen, spesielt ved ekstern rotasjon, abduksjon og elevasjon er vanlige funn. Mange med rotatorcuff-ruptur har imidlertid ikke symptomer. Det anslås at 30-40% av rotatorcuff-rupturer er symptomgivende (2). Forekomsten av full-tykkelse rupturer hos personer uten skulderplager ble undersøkt i en norsk populasjon mellom 50 og 79 år og viste en forekomst på 7,6% totalt, og på 2,1 % hos 50-59-åringene og 30% hos de over 70 år (6). De fleste degenerative rotatorcuff-rupturer er lokalisert til supraspinatus-senen. Rupturer kan være partielle eller omfatte hele senens tykkelse. Partielle rupturer kan øke i størrelse og utvikle seg til fulltykkelse-rupturer (7).
Dagens behandling	Behandling av rotatorcuff-ruptur tilpasses lesjonens omfang og etiologi, pasientens symptomer, alder, komorbiditet og krav til skulderfunksjon. Tid siden eventuell skade og sekundære forandringer med atrofi og fettinfiltrasjon har også betydning. Fettinfiltrasjon ser ut til å være en irreversibel prosess og reduserer tilhelingspotensialet. Utviklingen med fettinfiltrasjon går sannsynligvis raskere ved akutte sammenlignet med degenerative skader (8). Generelt anbefales kirurgisk behandling av akutte traumatiske rotatorcuff-rupturer, spesielt hos yngre pasienter med god skulderfunksjon. Hos eldre kan konservativ behandling med øvelser, NSAIDs og eventuelt steroidinjeksjoner forsøkes i første omgang (1). Ved kronisk ruptur anbefales i første omgang konservativ behandling hos alle. Ved manglende respons kan kirurgi vurderes, særlig hos yngre personer. Ved mer omfattende skader og betydelige plager er operasjon med senetransfer eller andre operasjonsmetoder aktuelt. Ved atroseutvikling kan skulderprotese være et alternativ, særlig hos eldre.

**Kommentar fra SLV
ved Companion**

Diagnostics [Dersom
metoden dreier seg om
companion diagnostics,
skriver SLV om legemidlet
her]

I/A

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere randomiserte kontrollerte studier og flere systematiske oversikter publisert i 2019-2020.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Akutt cuffruptur, n=200	Kirurgi + øvelser	Placebo-kirurgi	Smerte og funksjon	NCT02885714	2021/22
Degenerativ cuffruptur, n=100	Kirurgi + fysioterapi	Fysioterapi	Smerte og funksjon	NCT00695981	2023
Degenerativ cuffruptur, n=120	Kirurgi + fysioterapi	Fysioterapi	Smerte og funksjon	NCT03295994	2023

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er en pågående nasjonal revurdering av akromionreseksjon ved impingementsyndrom med estimert ferdigstilling første kvartal 2021 (9).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Vi har vi identifisert flere systematiske oversikter med meta-analyser av kirurgi ved rotatorcuff-ruptur, flere fra de siste to årene, i våre foreløpige litteratursøk (10-13). Det er i tillegg flere pågående systematiske oversikter. Vi har ikke identifisert internasjonale metodevurderinger (HTAs). Det foreligger relevante internasjonale retningslinjer (1;4).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4.5 Referanser

1. Gionfriddo R. Rotator cuff injury. London: BMJ Best Practice [lest 20.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/586/prevention>
2. Minagawa H, Yamamoto N, Abe H, Fukuda M, Seki N, Kikuchi K, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears in the general population: From mass-screening in one village. J Orthop 2013;10(1):8-12.
3. Lundgren K. Rotatorcuff-ruptur. Oslo: Norsk kirurgisk forening; 2018. Tilgjengelig fra: <https://kirurgen.no/fagstoff/rotatorcuff-ruptur/>
4. Management of Rotator Cuff Injuries Clinical Practice Guideline. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons [lest 20.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/rotator-cuff/rotator-cuff-cpg-final-9-16-19.pdf>
5. Ryösä A, Kukkonen J, Björnsson Hallgren HC, Moosmayer S, Holmgren T, Ranebo M, et al. Acute Cuff Tear Repair Trial (ACCURATE): protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled trial on the efficacy of arthroscopic rotator cuff repair. BMJ Open 2019;9(5):e025022-e.
6. Moosmayer S, Smith HJ, Tariq R, Larmo A. Prevalence and characteristics of asymptomatic tears of the rotator cuff: an ultrasonographic and clinical study. J Bone Joint Surg Br 2009;91(2):196-200.
7. Yamanaka K, Matsumoto T. The joint side tear of the rotator cuff. A followup study by arthrography. Clin Orthop Relat Res 1994;(304):68-73.
8. Melis B, DeFranco MJ, Chuinard C, Walch G. Natural history of fatty infiltration and atrophy of the supraspinatus muscle in rotator cuff tears. Clin Orthop Relat Res 2010;468(6):1498-505.
9. Akromionreseksjon - revurdering: Nye Metoder [lest 17.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/akromionreseksjon-revurdering>
10. Karjalainen TV, Jain NB, Heikkinen J, Johnston RV, Page CM, Buchbinder R. Surgery for rotator cuff tears. Cochrane Database Syst Rev 2019;(12).

11. Schemitsch C, Chahal J, Vicente M, Nowak L, Flurin PH, Lambers Heerspink F, et al. Surgical repair versus conservative treatment and subacromial decompression for the treatment of rotator cuff tears: a meta-analysis of randomized trials. *Bone Joint J* 2019;101-b(9):1100-6.
12. Thomas K, Kendal JK, Ono Y, Lo IKY, Bois AJ. The Role of Partial Rotator Cuff Repairs in Patients With Massive Irreparable Tears Without Arthritis. *Orthopedics* 2020;43(1):e1-e7.
13. Ryösä A, Laimi K, Äärimä V, Lehtimäki K, Kukkonen J, Saltychev M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2017;39(14):1357-63.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_020 Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Undertegnede er skulderkirurg ved LDS, innehar PhD på rotatorcufftendinopati. Nasjonale og internasjonale retningslinjer anbefaler at kirurgi vurderes ved symptomgivende, kroniske rupturer som ikke responderer på non-operativ tilnærming. Ved akutte skader etter traume er det anbefalt vurdering av kirurgi tidlig i forløpet på grunn av fare for forringing av vevskvalitet (sene-og muskelkvalitet) som medfører dårligere resultat ved forsinket kirurgi. Dette er spesielt en utfordring ved større skader.
Er det klinisk behov for metoden?	Rotatorcuffsutur er assosiert med gode kliniske resultater. Dette er godt dokumentert.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har vært dedikert skulderkirurg ved LDS siden høsten 2009, forut for dette dedikert skulder- og knekirurg ved OUS fra 2003 til 2009.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden er godt vurdert som gjengitt i Cochranevurderingen referert i tilsendt metodevarsel (referanse 10). Vurdering av nasjonal etterlevelse av anbefalte retningslinjer for klart degenerative lesjoner (dvs <i>uten</i> forutgående traume) kan være av interesse. Det er godt dokumentert i 3 RCT'er at degenerative lesjoner responderer godt på non-operativ behandling og ikke bør vurderes for kirurgi før dette er forsøkt (Moosmayer JBJS 2013, Lambers Heerspink JSES 2014 og Kukkonen JBJS 2015). Når det gjelder <i>akutte</i> rupturer (dvs etter traume) foreligger det <i>ikke</i> vitenskapelig godt

	nok grunnlag for å gjøre en metodevurdering av cuffsutur. 2 RCT'er som tar for seg mindre traumatiske rupturer er aktive, men resultater inkludert langtidsdata derfra må avventes. Data derfra vil ikke kunne ekstrapoleres til store skader. Sånn sett tror jeg lesjonggruppen «akutte cuffrupturer» vil være for heterogen til at en metodevurdering av denne type lesjoner kan gjøres- også på sikt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Som det refereres i oversendte grunnlag til metodevurdering foreligger en Cochrane review v Karjalainen et al 2019. For cuffsutur baserer denne seg på de 3 eksisterende RCT'er som sammenligner treningsbehandling mot kirurgi for degenerative, mindre lesjoner (Moosmayer JBJS 2013, Lambers Heerspink JSES 2014 og Kukkonen JBJS 2015). For akutte rupturer er det <i>ikke</i> tilstrekkelig publisert kunnskap for å gjøre en metodevurdering. Anføring: Referansen nr 12 hører ikke hjemme i denne metodevurderingen: den tar for seg irreparable lesjoner (dvs skaden kan ikke repareres helt) som ikke er målgruppen for en evt metodevurderingen.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ikke- operativ / fysikalsk behandling med eller uten NSAID og/eller injeksjonsbehandling er alternativer til kirurgi ved kroniske rupturer spesielt
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Angående punkt 2.2: Det som er anført i tilsendt metodevarsel under dette punktet er upresist. Det finnes 3 RCTer som sammenligner kirurgisk vs ikke-kirurgisk behandling (Moosmayer, Lambers Heerspink og Kukkonen). Alle disse har kun inkludert degenerative rupturer. Metaanalyser av kirurgisk behandling av rotatorcuffrupturer viser gode kliniske resultater for kirurgisk behandling. Problemet er at alle andre studier enn disse 3 RCTene ikke har noen kontrollgruppe. Cochrane review'en fra 2019 konkluderer med at kirurgi ved degenerative rupturer ikke er bedre enn non-operativ behandling.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
------	----------	-------------

Kirsten Lundgreen	Overlege, PhD	Lovisenberg Diakonale Sykehus
-------------------	---------------	-------------------------------

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 041-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral Adrenoleukodystrofi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Er tilkjent orphan drug designation. Genterapi.
- Behandlingen er en genterapi som retter seg mot den underliggende genetiske årsaken til sykdommen.
- X-bundet adrenoleukodystrofi (ALD/ X-ALD) er en sjelden metabolsk genetisk tilstand.
- ALD er forårsaket av mutasjoner i ABCD1-genet, og pasienter har ofte progressivt tap av fettbelegget (myelin) som omgir nervene i hjernen og ryggmargen.
- Cerebral adrenoleukodystrofi (CALD) er den mest alvorlige formen av ALD.
- Dagens behandling av CALD består av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
- Det er på varslingsstidspunktet uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostikk. FHI antar at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren (Lenti-virus), men FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet.
- Det er identifisert tre kliniske studier, en fase II/III estimert avsluttet i mai 2021, en fase III estimert avsluttet i 2024 og en observasjonsstudie estimert avsluttet i 2037.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Bør prioriteres til metodevurdering, det er en progredierende alvorlig tilstand uten behandlingsalternativ.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Klinisk behov for metoden. Bør prioriteres til metodevurdering, behov for flere behandlingsalternativer. Alternativ i dag er beinmargstransplantasjon. Sparsomt med studier og få pasienter, vanskelig å danne seg et sikkert bilde av effekter ut fra publisert materiale.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot sjelden sykdom. Finansieringsansvaret blir plassert hos RHF-ene fra 1.3.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi

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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 7).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
-
Virkestoffnavn:
elivaldogene autotemcel
Handelsnavn:
-
Legemiddelform:
Intravenøs infusjon
MT-søker/innehaver:
Bluebird Bio (1, 7)

1.3 Metodetype

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi
Endokrine sykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
Kommentar:
- ☐ Juridiske konsekvenser
☐ 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).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

X-bundet adrenoleukodystrofi (ALD/ X-ALD) er en sjelden X-bundet metabolsk genetisk tilstand. Sykdommen påvirker spesielt nervesystemet og binyrebarken. Gutter/unge menn påvirkes i mye større grad enn unge kvinner/jenter. I Norge kan minst 19 % av tilfellene av ALD tilskrives nyoppståtte mutasjoner, noe som betyr at genfeilen oppstår spontant ved unnfangelse av barnet, og at genfeilen ikke er å finne hos noen av foreldrene. ALD er forårsaket av mutasjoner i ABCD1-genet, og pasienter har ofte progressivt tap av fettbelegget (myelin) som omgir nervene i hjernen og ryggmargen. De fleste av pasientene med denne mutasjonen er asymptomatiske ved fødsel, hvorav de fleste vil utvikle binyrebarkinsuffisiens i tidlig barndom. Mens ikke alle pasientene vil ha påvirkninger i nervesystemet, vil omtrent 40-60% av gutter med med ALD utvikle cerebral adrenoleukodystrofi (CALD). Så langt er ikke CALD beskrevet hos kvinner. Utvikling fra ALD til CALD skjer vanligvis i tidsrommet mellom pasienten er 3 til 12 år, hvorav majoriteten (ca. 1/3) forekommer i alderen 4-8 år. CALD er den mest alvorlige formen for ALD, hvorav de tidlige stadiene av CALD er klinisk asymptomatiske, men detekterbare gjennom tidlige MR-undersøkelser. Ved de senere stadiene av CALD vil pasientene være sterkt påvirket med blindhet, inkontinens og være ute av stand til å bevege seg, høre eller snakke. Hvis sykdommen forblir ubehandlet/kun støttebehandling, dør ca. 50 % av pasientene med CALD innen 5 år etter første tegn til kliniske symptomer (2, 3, 4, 5).

Forekomsten av ALD i Norge er til en viss grad kartlagt, og det oppgis en prevalens (hos begge kjønn) til 0,8 per 100 000. Det er antatt at det årlig blir det født ca. 1 barn med ALD i Norge, hvorav antall pasienter som utvikler CALD vil være ca. 1 annen hvert år. Det er ikke kartlagt noen kvinner/jenter med CALD (2, 5).

Dagens behandling

Dagens behandling av CALD består av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon, helst med matchede søskendonorer. Denne formen for behandling er hovedsakelig aktuell i den presymptomatiske fasen. Behandlingen vil ikke reversere allerede inntrufne lidelser, men vil kunne forhindre videre sykdomsprogresjon. Hvis pasienten har utviklet kliniske symptomer kan det være uaktuelt med stamcelletransplantasjon, og behandlingen består dermed av støttebehandling og symptomrettet behandling (2, 3, 4, 5).

Virkningsmekanisme

Behandlingen er en genterapi, hvor det foregår en produksjon av funksjonelt adrenoleukodystrofi-protein (ADLP) av pasientens egne hematopoetiske stamceller som er transdusert ex vivo (utenfor kroppen) med Lenti-D Lentivirus Vektor (LVV). LVV inneholder deretter en fungerende kopi av ABCD1-genet som muliggjør lokal nedbryting av langkjedete fettsyrer (VCLFA) for å adressere den underliggende genetiske årsaken til sykdommen (8).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi (7).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

Legemidlet er genbehandling som benytter virusvektor (lentivirus). Det er rimelig å anta at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren, men FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, og anser derfor potensiell test som «uavklart».

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
Gutter <17 år, med cerebral adrenoleukodystrofi N=32	Genterapi med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel	-	Primærutfallsmål: - Andelen pasienter i live og er uten store funksjonshemninger (MDF) (manglende kommunikasjon, kortikal blindhet, sondeavhengig for mat, fullstendig inkontinens, rullestolavhengig, fullstendig tap av bevegelse) ved 24 måneder - Andelen pasienter som opplever akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD) innen 24 måneder	NCT01896102 Fase II/III ALD-102	Estimert studieslutt i mai 2021
Gutter <17 år, med cerebral adrenoleukodystrofi N=35	Genterapi med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel	-	Primærutfallsmål: - Andelen pasienter i live og er uten store funksjonshemninger (MDF) (manglende kommunikasjon, kortikal blindhet, sondeavhengig for mat, fullstendig inkontinens, rullestolavhengig, fullstendig tap av bevegelse) ved 24 måneder - Andelen pasienter med nøytrofile inntrenging etter infusjon av Lenti-D Lentivirus Vektor innen 42 dager etter infusjon	NCT03852498 Fase III ALD-104	Estimert studieslutt i februar 2024
Pasientene behandlet med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel som deltok i ALD-102 og ALD-104 N=50	Oppfølging av pasientene behandlet med Lenti-D Lentivirus Vektor og elivaldogene autotemcel som deltok i ALD-102 og ALD104		Primærutfallsmål: - Andelen pasienter som opplever akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD) innen 15 år etter infusjon - Pasienter som må gjennomgå en ytterligere stamcelletransplantasjon innen 15 år etter infusjon - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger innen 15 år etter infusjon -MDF-overlevelse	NCT02698579 Observasjonsstudie LTF-304 (13 års oppfølging av pasienter fra ALD-102 og ALD-104)	Estimert studieslutt i mai 2037

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA – PTJA17 (6)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy services (sist oppdatert 01.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elivaldogene-tavalentivec/>
2. Tidsskriftet for den norske legeforening (publisert 05.06.2016). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2016/07/legelivet/x-bundet-adrenoleukodystrofi-i-norge>
3. Tidsskriftet for den norske legeforening (publisert 29.11.2007). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/11/noe-laere-av/kunnskap-assosiasjonsevne-og-arvakenhet>
4. Clinical and radiographic course of arrested cerebral adrenoleukodystrophy, Neurology (publisert 16.05.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7455338/>
5. Kompetansesenter for sjeldne diagnoser, FRAMBU (sist oppdatert 20.06.2016). Tilgjengelig fra: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/beskrivelse-av-adrenoleukodystrofi-adrenoleukodystrofi/>
6. European Network for Health Technology Assessments – PTJA17. Tilgjengelig fra: <https://eunetha.eu/rapid-reas/>
7. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Agenda for the meeting on 12-15 October 2020 [Publisert 12.10.2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf
8. Innspill fra legemiddelets rettighetshaver - Mottatt 02.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](https://www.legemiddelverket.no/innspill-til-metodevarsel-for-legemidler)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

<i>Metode ID2021_025: Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Lignende behandling som ved MLD, har satt meg inn i metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen som har fått denne behandlingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er en progredierende alvorlig tilstand uten behandlingsalternativ
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vet ikke
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
Silja Torvik Griffiths	Overlege, seksjon for barnenevrologi	Haukeland Universitets Sykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er behov for flere behandlingsalternativer.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Pga sparsomt med studier og få pasienter er det vanskelig å danne seg et sikkert bilde av effekter, med utgangspunkt i det som er av publisert materiale.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Beinmargstransplantasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabet Aune	Overlege	Barne- og ungdomsklinikken ved St. Olavs Hospital.

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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 ☒, blir plassert 1.3.2021. NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot sjelden sykdom

Saksnummer 042-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_026 Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter et nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation. Genterapi.
- Behandlingen er en genterapi som retter seg mot å forbedre utfallet for pasienter med synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON).
- LHON er en arvelig sykdom som gir sterkt nedsatt syn og blindhet.
- Mer enn 95 % av tilfellene med LHON er primært forårsaket av tre forskjellige mitokondrielle DNA (mtDNA) punktmutasjoner: G3460A, G11778A og T14484C. Den vanligste mutasjonen er G11778A (omtrent 50 % av alle rapporterte tilfeller).
- Det er på varslingstidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostikk. FHI antar at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren (adeno-assosiert virus, AAV-2). FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av to dobbelblindede, randomiserte fase III-studier der resultater foreligger, og to fase III-studier estimert ferdig i 2022 og 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot sjelden sykdom. Finansieringsansvaret blir plassert hos RHF-ene fra 1.3.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON)			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) [1, 9].			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: Virkestoffnavn: Lenadogene nolparvovec Handelsnavn: - Legemiddelform: intravitreal injeksjon MT-søker/innehaver: GenSight Biologics [1]	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☒ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Øyesykdommer.
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) er en arvelig sykdom som gir sterkt nedsatt syn og blindhet. Den kjennetegnes ved relativt plutselig dobbeltsidig synstap, og de fleste med LHON blir funksjonelt blinde. Mer enn 95 % av tilfellene med LHON er primært forårsaket av tre forskjellige mitokondrielle DNA (mtDNA) punktmutasjoner: G3460A, G11778A og T14484C. Den vanligste mutasjonen er G11778A som utgjør omtrent 50 % av alle rapporterte tilfeller [6]. LHON og Lebers kongenitale amaurose (LCA: Lebers medfødte synstap) er to forskjellige sykdommer.

En spesiell egenskap ved LHON er at kun omkring 50 % av mennene og 10 % av kvinnene som bærer et defekt gen av mtDNA, faktisk utvikler tilstanden [2]. LHON rammer først og fremst menn mellom 15 til 25 år, mens kvinner har en tendens til å utvikle sykdommen senere i livet når østrogennivået faller [7]. Mange flere gutter enn jenter utvikler symptomer. Årsaken til dette er ikke kjent [3]. Nøyaktig forekomst av sykdommen er ikke kjent, men anses å være et sted mellom 1-9 tilfeller per 100 000 mennesker. LHON regnes derfor som en sjelden sykdom, og metoden er tilkjent orphan drug designation [1]. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes en internasjonal konsensusrapport om oppfølging og behandling ved LHON oppdatert i 2017 [4]. Det foreligger per i dag et godkjent legemiddel for behandling av LHON, idebenon (Raxone) [2]. I konsensusrapporten anbefales det at behandling med idebenon bør seponeres hos pasienter som ikke responderer. Idebenon anbefales heller ikke til pasienter som befinner seg i den kroniske fasen av sykdommen [4]. Det forskes stadig på effekten til idebenon, og selv om det finnes noen positive resultater er det foreløpig ikke forsket nok på til å kunne gå ut med generelle anbefalinger [3]. Den viktigste delen av behandling er tilrettelegging for synsnedsettelsen og ulike synshjelpemidler. I tillegg anbefales pasientene å avstå fra røyking og begrense alkoholinntaket da alkohol og røyking anses å påvirke mitokondriene negativt [3].

Virkningsmekanisme

Lenadogene nolparvovec is a gene therapy that uses a harmless virus called adeno-associated virus 2 (AAV2) to introduce a healthy copy of the ND4 gene into the nucleus of a cell. About 60% of LHON cases are caused by the so-called G11778A mutation in the ND4 gene. Since the product of the ND4 gene is a mitochondrial protein, the messenger RNA (mRNA) of the healthy ND4 gene introduced by the AAV2 virus has to be shuttled from the cell nucleus to the mitochondrial membrane. This is achieved using a proprietary mitochondrial targeting sequence. The ND4 mRNA that has been shuttled to the mitochondria can then be used to produce healthy ND4 protein that can take part in energy production, thereby restoring visual acuity [5].

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) [1, 9].

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:

Legemidlet er genbehandling som benytter virusvektor (adeno-assosiert virus: AAV-2). Det er rimelig å anta at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren, men FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, og anser derfor potensiell test som «uavklart».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (dobbelblindede, randomiserte, placebo-kontrollerte fase III-studier).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i ≤ 6 måneder (N = 39)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	Primært: endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 48 i forhold til baseline Sekundære: endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 72 og 96 i forhold til baseline, antall personer som responderer på behandling ved uke 48, 72 og 96, ++	NCT02652767 RESCUE-studie. Dobbelblindet, randomisert, sham-kontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i 6 til 12 måneder (N = 37)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	Primært: endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 48 i forhold til baseline Sekundære: endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 96 i forhold til baseline, antall personer som responderer på behandling ved uke 48 og 96, ++	NCT02652780 REVERSE-studie. Dobbelblindet, randomisert, sham-kontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Pasienter som deltok i RESCUE- eller REVERSE-studien, og som ble behandlet med lenadogene nolparvovec (GS010) (N = 61)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	Primært: bivirkninger opp til 5 år med oppfølging Sekundære: livskvalitet (VFQ-25 og SF-36), visuell forbedring, ++	NCT03406104 RESCUE and REVERSE Long-term Follow-up-studie. Åpen fase III-studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i august 2022.
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i ≤ 12 måneder (estimert N = 90)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i begge øyne	Placebo intravitreal injeksjon i ett av øyene, Lenadogene nolparvovec (GS010) i det andre øyet	Primært: Best-Corrected Visual Acuity etter 1 år Sekundære: Best-Corrected Visual Acuity etter 2 år, respons, livskvalitet (VFQ-25 og SF-36), bivirkninger, ++	NCT03293524 REFLECT-studie. Dobbelblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase III-studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juni 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 [8].
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler [1, 7].

4. Referanser

- [1] Lenadogene nolparvovec. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 9 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenadogene-nolparvovec/>
- [2] Lebers hereditære optikus nevropati (LHON). Sansetap.no. [oppdatert 29 januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sansetap.no/diagnoser-og-tilstander/syn/lebers-hereditaere-optikus-nevropati-lhon/>
- [3] Medisinsk beskrivelse av Lebers hereditære optikusnevropati. FRAMBU kompetansesenter for sjeldne diagnoser. [oppdatert november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-lebers-hereditaere-opticus-nevropati/?c=95&d=735>
- [4] Carelli V, et al. 2017 International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017;37(4):371-381.
- [5] Lumevoq (GS010). Mitochondrial disease news. [oppdatert 8 januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://mitochondrialdiseasenews.com/gs010/>
- [6] About LHON. LHON society. [hentet 30 november 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.lhonsociety.org/about-lhon/>
- [7] Lenadogene nolparvovec (GS-010) for vision loss from Leber's hereditary optic neuropathy due to mutation of the ND4 gene. National Institute for Health Research. [oppdatert november 2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/12/12235-Lenadogene-for-vision-loss-in-Lebers-hereditary-optic-neuropathy.pdf>
- [8] Lenadogene nolparvovec for treating Leber's hereditary optic neuropathy [ID1410]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 1 september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10391>
- [9] Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 09-12 November 2020, European Medicines Agency [publisert 09.11.2020]. Hentet fra: [Publication Agenda CHMP 09-12 November 2020 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/committees/chmp/publications/publication-agenda-chmp-09-12-november-2020)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

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 ☒, blir plassert 1.3.2021.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot sjelden sykdom

Saksnummer 043-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_027 Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. Orphan drug designation. Genterapi.
- Immunterapi der pasientens T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor.
- Det er på varslingsstidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostikk. FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet. FHI antar likevel at det vil være behov å teste for tilstedeværelse av aktuelt protein (reseptorligand).
- Det er identifisert fem kliniske studier, hvorav fire fase I og I/II-studier og en fase III-studie estimert ferdigstilt i januar 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: CAR-T behandling er gitt i flere studier (f.eks ZUMA 1 og JULIET), gode og langvarige responser hos en pasientgruppe som har dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandling. Lisocabtagene maraleucel er brukt i TRANCHEND NHL 01 studien. Kortere oppfølgingstid enn før nevnte studier, men med minst like gode initiale resultater. Klinisk behov for metoden. Bør prioriteres for metodevurdering. CAR-T behandling er godt tolerert, gir god, langvarig og potensielt varig kurativ respons.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Stort klinisk behov, DLBCL er vanligste lymfom og ved Residiv/resistent sykdom er prognosen dårlig, median overlevelse 4-6 mnd. Svært få effektive behandlingsalternativer. Bør prioriteres for metodevurdering. Standard behandling er immunokjemoterapi med ulike kjemoterapiregimer avhengig av alder og almenntilstand. Nylig ble polatuzumab-bendamustine-rituximab godkjent på samme indikasjon. CAR T behandling med Lisocabtagene maraleucel bør vurderes i denne gruppen med dårlig prognose og hvor det vil være et kurativt potensiale.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer, sist oppdatert 09.01.2019. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, sjelden tilstand, mulig at vurdering må inkludere test. Finansieringsansvaret blir plassert hos RHF-ene fra 1.3.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B)

1.1 Oppsummering

Metoden er tilkjent orphan drug designation. Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [1, 2][6].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn: lisocabtagene maraleucel

Handelsnavn: NA

Legemiddelform: Intravenøs infusjon

MT-søker/innehaver: Celgene Europe [1, 6].

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

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](#).

126/203

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35% av NHL. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. 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 førstelinjebehandlingen eller får tilbakefall (RR-DLBCL) [2, 3].

RR-DLBCL pasientene har svært dårlig prognose, med en median overlevelse på under 1 år. For RR-DLBCL pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) blitt sett på den beste sjansen for kurasjon. Til tross for behandling med stamcelletransplantasjon vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år.[4] Halvparten av RR-DLBCL pasientene vil heller ikke være kandidater for stamcelle-transplantasjon som følge av f. eks høy alder og/eller komorbiditeter [5].

Mediastinalt storcellet B-cellelymfom er en undergruppe av DLBCL som opptrer i mediastinum, og kan gi vena cava superior-syndrom og blodproppdannelse i store blodårer i mediastinum [3].

En annen vanlig undergruppe av NHL er follikulært lymfom. Det tar ofte tid før symptomene debuterer. Risiko øker med økende alder, og flere kvinner enn menn rammes. I overkant av 200 får diagnosen årlig i Norge, men det er usikkert hvor mange pasienter som vil være i undergruppen 3b [7].

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2019. 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. Det er også forventet at behandling med genterapi (CAR-Ts) kan komme inn som et alternativ for disse pasientene [3]. Behandling for mediastinalt storcellet B-cellelymfom er som DLBCL for øvrig [3]. Follikulært lymfom behandles ofte med en kombinasjon av cellegift og immunterapi. Stamcelletransplantasjon kan være aktuelt for noen pasienter [7].

Virkningsmekanisme

Lisocabtagene maraleucel er en immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor som fører et gen inn i T-cellene slik at de kan feste seg til CD19-proteinet. Når T-cellene med de CD19-spesifikke reseptorene ekspanderes og deretter infuseres tilbake i pasienten vil T-cellene eliminere B-cellene som uttrykker CD19 [2].

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) [6].

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

Legemidlet er et CAR (chimeric antigen receptor) T-celle-legemiddel til behandling av lymfom. Behandlingsprinsippet går ut på at en spesifikk reseptor tilføres pasientens egne T celler slik at disse skal kunne angripe via spesifikt protein (reseptorligand) på kreftcellene. FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, men antar likevel at det vil være behov å teste for tilstedeværelse av gitt protein (reseptorligand) i kreftform, og anser derfor denne potensielle testen som «uavklart».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Subjects who have relapsed from, or are refractory to, two lines of immunochemotherapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the outpatient setting (N=80)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Proportion of subjects experiencing cytokine release syndrome, neurotoxicity, prolonged cytopenias, infections AE of Grade 3 or higher	Phase 2 NCT03744676	Active: Recruiting Estimated Study Completion Date: October 30, 2023
Adult subjects who have relapsed from, or are refractory to, a single line of immunochemotherapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) and are ineligible for hematopoietic stem cell transplant (based on age, performance status, and/or comorbidities) (N=56)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Antitumor activity [Time Frame: Through Month 24] Overall response rate (complete response + partial response) based on "Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification"	Phase 2 NCT03483103	Active: Recruiting Estimated Study Completion Date: April 30, 2021
Adult patients with relapsed or refractory B-cell NHL (N=314)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Treatment-related adverse events (AEs) as assessed by CTCAE v4.03	Phase 1 NCT02631044	Active: Recruiting Estimated Study Completion Date: December 2022
Pediatric subjects aged ≤ 25 years with CD19+ r/r B-ALL and B-NHL (N=121)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	None	Recommended Phase 2 Dose of JCAR017 Overall response rate	Phase 1/2 NCT03743246	Active: Recruiting Estimated Study Completion Date: October 27, 2022
Adult subjects with Relapsed or refractory (R/R) aggressive Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	Standard of care (SoC)	Event-free survival (EFS)	Phase 3 NCT03575351	Active: Recruiting Estimated Study Completion Date: January 31, 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal metodevurdering: - ID2017 105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - ID2019 143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - Revurdering - ID2019 035 Polatuzumab vedotin, bendamustin og rituksimab - ID2020 111 Tafasitamab - ID2020 060 Duvelisib
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt: - Lisocabtagene maraleucel for treating relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (ID1444) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10477). [oppdatert 31. juli 2020; lest 27. november 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10477

Metodevarsel	Det foreligger flere relevante metodevarsler: - Lisocabtagene maraleucel [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 18. november 2020; lest 27. november 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/lisocabtagene-maraleucel/ - Lisocabtagene maraleucel for transplant-eligible and ineligible, relapsed or refractory, aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma – second-line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24260. - Lisocabtagene maraleucel for relapsed or refractory, aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma – second line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 25477. - Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell LymphomaNewcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID: 13585.
---------------------	--

4. Referanser

1. Relapsed or refractory large B cell lymphoma - third-line plus including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), and follicular lymphoma grade 3B (FL3B). 2019 2nd December 2020; Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lisocabtagene-maraleucel/>.
2. Public summary of opinion on orphan designation - Lisocabtagene maraleucel for the treatment of primary mediastinal large Bcell lymphoma. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2099-public-summary-opinion-orphan-designation-lisocabtagene-maraleucel-treatment-primary_en.pdf.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. 2019; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf> /attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handling sprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf.
4. McMillan, A., et al., Post Relapse Survival Rates in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood, 2016. **128**(22): p. 4204-4204.
5. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood, 2015. **125**(1): p. 22-32.
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 09-12 November 2020. [Publisert 09.11.2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
7. Follikulært lymfom, Lymfekreftforeningen [Hentet 16.12.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/follikulaert/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

<i>Metode ID2021_027: Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffus storcellet B-cellelymfom(DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3V(FL3B)</i>	
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 i flere studier (f.eks ZUMA 1 og JULIET) der det er publisert data på gode og langvarige responser hos en pasientgruppe som har dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandling. Lisocabtagene maraleucel er brukt i TRANCHEND NHL 01 studien. Kortere oppfølgingstid enn før nevnte studier, men med minst like gode initiale resultater
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har inkludert pasienter i studier ved OUS, og har også pas. som har betalt CAR-T behandling selv i USA, med god effekt.
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 og potensielt varig kurativ respons.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Turid Bjørnevik	overlege	Avd. for Kreftbehandling og medisinsk fysikk. Haukeland Universitetssjukehus.

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_027 Lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lyfom grad 3B (FL3B)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap , publiserte data, «ekspertmøter»/Ad Board møter. Ingen klinisk erfaring
Er det klinisk behov for metoden?	Stort klinisk behov , DLBCL er vanligste lyfom og ved Residiv/resistent sykdom er prognosen dårlig , median overlevelse 4-6 mnd. Svært få effektive behandlingsalternativer.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	CAR T kun brukt i studier i Norge, vi har hatt pasienter i tidligere studier (DNR) og 1 pas som fikk behandlingen i USA til selvkost
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja , potensiell kurativ i en gruppe med få gode alternativer
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)	Standard er immunokjemoterapi med ulike kjemoterapiregimer avhengig av alder og almenntilstand (RGEMOX, RBENDA, RIME, RIKE, RGDP) Nylig ble polatuzumab-bendamustine-rituximab godkjent på samme indikasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	CART T behandling er en av få potensielt kurative behandlinger for denne gruppen
Generell tilbakemelding fra kliniker	CAR T behandling med Lisocabtagene maraleucel bør vurderes i denne gruppen med dårlig prognose og hvor det vil være et kurativt potensiale

Avsender av faglig innspill: Unn-Merete Fagerli

Navn	Stilling	Arbeidssted
Unn Merete Fagerli	Overlege, førsteamanuensis II	Kreftklinikken St Olav /NTNU

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_027

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 for maligne lymfomer, sist oppdatert 09.01.2019

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: 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 ☒, blir plassert 1.3.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, sjelden tilstand, mulig at vurdering må inkludere test

Saksnummer 044-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_028 Normalt humant immunglobulin (Octagam) til behandling av dermatomyositt.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering gjennom Europeisk MRP (mutual recognition procedure).
- Infusjonsvæske til intravenøs administrasjon.
- Dermatomyositt er en alvorlig revmatisk sykdom som angriper hud og muskler.
- Sykdommen er forbundet med økt risiko for enkelte kreftformer og viser også økt dødelighet.
- Tilstanden er sjelden, ca. 25 nye pasienter i Norge per år, og har to insidenstopper – blant barn i alderen 5-14 år (juvenil dermatomyositt) og voksne i 40-års alderen.
- Foreligger minst en fase III studie hvor foreløpige resultater er publisert. I tillegg er det to fase III studier hvor det er brukt andre preparater enn Octagam.
- Det er allerede bestilt en metodevurdering av normalt humant immunglobulin for ulike indikasjoner, [ID2020_114](#)

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Erfaring med at denne behandling har god effekt på refraktær/hissig dermatomyositt. Det er internasjonal praksis å bruke IVIG ved refr DM, men siden tilstanden er såpass sjelden kommer der neppe flere studier enn de som allerede finnes.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Har forsøkt det på pasienter med behandlingsrefraktær Juvenil dermatomyositt (JDM). Mener indikasjonen bør finnes, selv om det aldri vil være førstevalget i behandling ved denne tilstanden. Indikasjonen finnes i Europeiske konsensusbaserte retningslinjer for behandling av JDM. Bør prioriteres. Pasientgruppen er ikke stor hos barn, men viktig fordi det er snakk om mange pasientår. Kjenner for lite til indikasjon hos voksne med DM til å uttale meg.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Overført fra Folketrygden, ny indikasjon som ikke har vært metodevurdert. Finansieringsansvaret overført fra RHF-ene fra 01.09.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Immunglobulin, normalt humant (Octagam) til behandling av dermatomyositt

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering gjennom europeisk MRP (mutual recognition procedure) (9).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
J06BA02
Virkestoffnavn:
Immunglobulin, normalt
humant
Handelsnavn:
Octagam
Legemiddelform:
Infusjonsvæske til
intravenøs administrasjon.
MT-søker/innehaver:
Octapharma (10).

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett- og
bindevevssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dermatomyositt er en alvorlig autoimmun revmatisk sykdom som angriper hud og muskler. Symptomene er muskelsvakhet, smerter og ubehag i hofte- og skuldermusklene, og i mange tilfeller også i lår og overarmer. Ulike former for rødfiolett utslett kan komme før, samtidig som eller etter muskelplagene. Etter hvert kan det bli vanskelig å gå trapper, heve armene, reise seg og svelge. Slapphet, feber og dårlig matlyst er vanlig. Sykdommen er forbundet med økt risiko for enkelte kreftformer og viser også økt dødelighet. Tilstanden er sjelden, ca. 25 nye pasienter i Norge pr. år og har to insidenstopper, blant barn i alderen 5-14 år (juvenil dermatomyositt) og voksne i 40-års alderen. (1, 9)

Dagens behandling

Dermatomyositt behandles med immunsuppresjon. Behandling bør starte tidlig og krever medvirkning av hudlege, nevrolog, revmatolog, fysioterapeut og allmennlege. Målet med behandlingen er å opprettholde muskelstyrke og lindre plager. Det er begrenset vitenskapelige data på behandling. Behandlingen er hovedsakelig basert på empiri. Hovedbehandlingen er kortikosteroider peroralt. Ved dårlig respons eller utvikling av bivirkninger skiftes til immunmodulerende behandling, for eksempel metotreksat, azatioprin, cyklofosfamid, cyclosporin eller klorambucil. For behandling av hudplager forsøkes lokale kortikosteroider eller antimalariamidler (klorokin, hydroksyklorokin) (2). Ved manglende respons på tradisjonelle immunsuppressive midler forsøkes biologiske immunmodulerende midler (5).

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for normalt humant immunglobulin ved andre indikasjoner enn substitusjonsbehandling er ikke fullstendig klarlagt. Intravenøs immunglobulinbehandling har vært forsøkt med hell i en rekke immunologiske sykdommer og man har kunnet vise effekt via flere ulike mekanismer via både løselige og cellulære komponenter av immunsystemet. En av disse er en interaksjon med B-celler som produserer auto-antistoffer (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primær immunsvikt-syndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)* eller et IgG-nivå i serum på <4 g/liter.

Immunmodulering hos voksne og barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP), hos pasienter med høy blødningsrisiko eller før kirurgi, for å korrigere platetallet.
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid (10).

Mulig indikasjon*

Dermatomyositt* (9).

*Indikasjonsordlyden kan bli endret som et resultat av MT-prosessen

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en placebo-kontrollert, randomisert, dobbeltblindet fase III studie for voksne med stadfestet dermatomyositt. I tillegg to placebo-kontrollerte studier for voksne med dermatomyositt for andre preparater med normalt humant immunglobulin.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner, 22-79 år (gj.snitt 53 år) med aktiv dermatomyositt, på stabil terapi med steroid og/eller maks to andre immunsuppressive legemidler. N=95	Octagam 10%, 2,0 g/kg IV-infusjon hver 4.uke, 4 ganger (16 uker) og en åpen oppfølgingsperiode på 24 uker	Placebo infusjon hver 4.uke. i 16 uker, deretter overført til Octagam i 24 uker åpen oppfølging	Andel pasienter som responderer på behandlingen. Respons er definert som mer enn 20 poeng bedring i «Total Improvement Score (TIS)(4) etter 16 uker	NCT02728752 , EUDRACT 2016-002902-37 Fase III, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie: ProDERM	Studien fullført november 2019, Foreløbige resultater er publisert
Menn og kvinner >18 år med aktiv dermatomyositt på steroid < 20mg/dag N=126	Hizentra (20% normalt humant immunglobulin) gitt subkutant	Placebo (2% albumin) gitt subkutant	Andel pasienter som responderer på behandlingen. Respons definert som mer enn 20 poeng bedring på TIS (4), etter 17, 21 og 25 uker	NCT04044690 , EUDRACT 2018-003171-35 Fase III, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie: RECLAIIIM	Studien pågår. Preliminære resultater forventet juli 22, avsluttes feb 24.
Menn og kvinner > 16 år med aktiv dermatomyositt eller polymyositt definert som steroid-resistent N=26	GB-0998 (5% normalt humant immunglobulin) 400mg/kg intravenøst gitt daglig i fem dager	Placebo gitt intravenøst daglig i fem dager	Endring i muskelstyrke over 8 uker oppfølging	NCT00335985 , Fase III, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie.	Avsluttet 2009. Resultater er publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det er bestilt metodevurdering av normalt humant immunglobulin for ulike indikasjoner, for status se NyeMetoder ID2020_114 - Det foreligger en metodevurdering for normalt, humant immunglobulin for andre indikasjoner (substitusjonsbehandling ved immunsviktsyndrom) , se NyeMetoder ID2019_134.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere systematiske oversikter over kliniske studier og kasusrapporter der immunglobulin har vært gitt ved dermatomyositt (6 - 8) - Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt fra Canada 2018. - En relevant vurdering pågår i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA: Biologic drugs in dermatology. (ID europopdb5572). [krever innlogging]
Metodevarsel	Det foreligger to metodevarsler for normalt humant immunglobulin for andre indikasjoner, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP) og immunsvikt . - Det foreligger ingen metodevarsler for indikasjon

4. Referanser

1. Dermatomyositt, Norsk helseinformatikk, Hentet 03.12.20 fra <https://nhi.no/sykdommer/hud/diverse/dermatomyositt/>
2. Dermatomyositt, Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 03.12.20 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/dermatomyositt/>
3. Galeotti C et al. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *International Immunology*. 2017; Vol. 29, No. 11, pp. 491–498
4. Aggarwal et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (5): 792-801
5. Moghadam-Kia s. et al. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11(11): 1265–1275.
6. Dourmishev LA et al. Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2018; 168: 213–217
7. Callander J et al. Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: a systematic review. *Br.J.Dermatol*. 2018; 179(6): 1248-1255
8. Vermaak et al. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 2089-2095
9. Innspill fra legemiddelets rettighetshaver - Mottatt 01.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](https://www.legemiddelsok.no/innspill-til-metodevarsel-for-legemidler)
10. Preparatomtale Octagam, Legemiddelsøk [Hentet 16.12.2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5362.pdf](https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5362.pdf)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_028: <i>Octagam</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Lang klinisk erfaring m bruk av metoden, og er bevisst over aktuelle studier
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Denne behandling har god effekt på refraktær/hissig dermatomyositt (DM)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er internasjonal praksis å bruke IVIG ved refr DM, men siden tilstanden er såpass sjelden kommer der neppe flere studier enn de som allerede finns.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, gitt den sjeldne tilstanden
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Rituximab (anti-CD 20 terapi) (se RIM-study, Oddis, A&R, 2013)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Helena Andersson	Overlege/PhD T f seksjonsleder	Revmatol seksjon Avdeling for revma/hud/infimm OUS/Rikshospitalet

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 ID2021_028: <i>Immunglobulin, normalt humant (Octagam) til behandling av dermatomyositt</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har forsøkt det på 1-2 pasienter med behandlingsrefraktær Juvenil dermatomyositt (JDM)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, jeg synes indikasjonen bør finnes, selv om det aldri vil være førstevalget i behandling ved denne tilstanden. Indikasjonen finnes i Europeiske konsensusbaserte retningslinjer for behandling av JDM. Denne referansen mangler i referanseangivelsene i forslaget: Enders FB, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:329–340. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209247 329
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Antagelig
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Førstevalget for behandling ved denne indikasjon er: Kortikosteroider i kombinasjon med Methotrexat eller cyclosporin. Ved manglende respons finnes flere alternativer som kan vurderes litt ut fra symptomer og alvorlighet: Hydroxychloroquin, intravenøs immunglobulin, MMF (mycofenolatmofetil), eller cyclofosfamid.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Bør prioriteres. Pasientgruppen er ikke stor hos barn, men viktig fordi det er snakk om mange pasientår. Kjenner for lite til indikasjon hos voksne med DM til ville uttale meg.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Marite Rygg	Professor, overlege	Barne- og ungdomsklinikken, St. Olavs hospital

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

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 1.9.2020 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, ny indikasjon som ikke har vært metodevurdert

Saksnummer 045-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_029 Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Monoklonalt antistoff som binder seg til CD38 – induksjon av tumorcellelyse.
- En relativt sjelden sykdom. Insidensen i Norge er ikke kjent men ca. 50 nye tilfeller per år.
- Foreligger en fase III studie som er forventet ferdig i 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (Innspillene er vedlagt)

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette er en viktig studie for en liten pasientgruppe. Har innført dem hos pas med påvist myelomatose der vi uansett bruker Darzalex. Imponerende å lage store randomiserte studier på så sjeldne sykdommer. Det er lite sannsynlig at det vil komme bedre dokumentasjon som grunnlag for beslutning. Maksimal kontroll med den skadelige M-komponenten vil spare liv og leveår.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2930. (Oppdatert mai 2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose

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) og US Food and Drug Administration (FDA) (1)(8).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC24
Virkestoffnavn:
daratumumab
Handelsnavn:
Darzalex
Legemiddelform:
Injeksjonsvæske for
subkutan injeksjon
MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag (1)(2)(8).

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

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](http://Om.MedNytt).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyloidose er et samlebegrep på en rekke ulike tilstander som alle er karakterisert ved proteinavleiringer i ett eller flere organer. Proteinavleiringene betegnes amyloid og består av feilfoldede proteiner anordnet som fibriller. Avhengig av hvilket protein som er avleiret finnes det en rekke forskjellige typer amyloidose. Dette metodevarslet fokuserer på systemisk lett kjede (AL)-amyloidose. Bakgrunnen for AL-amyloidose er alltid en klonal ekspansjon av en cellelinje som produserer lette kjeder som danner amyloid. I de fleste tilfeller er dette plasmaceller, men lette kjeder kan også produseres av antistoff-produserende kloner av B-lymfocytter. Både godartede og ondartede B-cellekloner kan være årsak til AL-amyloidose (2, 3). Systemisk AL-amyloidose kan ramme alle kroppens organer, bortsett fra hjernen. Sykdommen kalles systemisk når den forårsakes av plasmaceller i benmargen, og de lette kjedene fraktes med blodet til organet de avleires i. Lokalisert AL-amyloidose forårsakes av lokale plasmaceller i andre organer, ofte hud eller lunge. De vanligste kliniske syndromene ved AL-amyloidose er nefrotisk nyresvikt (70%), restriktiv hjertesvikt (60%), hepatomegali med ALP-økning (70%), autonom og/eller perifer nevropati (20%), makroglossi (10-15%) og canalis carpi syndrom (25%) (3). Systemisk AL-amyloidose er en relativt sjelden sykdom. Insidensen i Norge er ikke kjent, men antatt insidens er 1 per 100 000 per år hvilket tilsvarer ca. 50 nye tilfeller per år. Det er betydelig overlapp mellom amyloidose og myelomatose og 5–10 % av pasienter med myelomatose har amyloidose (2).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, oppdatert i 2020 (4). Ifølge disse retningslinjene skal alle pasienter med symptomatisk systemisk amyloidose inkludert de med isolert koagulopati eller nevropati behandles. Behandling av amyloidose retter seg mot underliggende plasmacelle/B-celle neoplasie med mål om å oppnå «very good partial remission» (VGPR) eller «complete remission» (CR). Prognosen og valg av behandling ved amyloidose er i første rekke avhengig om det foreligger hjerteaffeksjon. Det har blitt utarbeidet flere forskjellige prognostiske modeller som tar hensyn til grad av hjerteaffeksjon. De norske retningslinjene benytter Mayo stage med stadium I, II og III. Behandling og prognose påvirkes også av andelen av plasmaceller i benmarg. Pasienter som i tillegg har systolisk blodtrykk < 100 mmHg eller NT-proBNP > 8500 ng/L har en svært dårlig prognose. Toleransen for behandling er dårligere ved amyloidose enn ved myelomatose og medikamentene må ved hjerteamyloidose initialt doseres lavere enn ved myelomatose. Anbefalt regime i førstelinjebehandling er MelBorDex (Melfalan-Bortezomid-Dexametason). CyBorDex (Cyklofosamid-velcade-Dexametason) er angitt som alternativ førstelinjebehandling. Ved residiv er daratumumab anbefalt behandling. Ved tilbakefall etter daratumumab anbefales behandling med lenalidomid eller pomalidomid i kombinasjon med deksametason, evt i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan (4). Retningslinjene oppsummerer de forskjellige behandlingsregimene som er aktuelt ved AL-amyloidose, samt behandling ved HMAS (Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte), adjuvant behandling og støttebehandling ved hjerteamyloidose (4).

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38, et antigen som er over-uttrykt på overflaten av myelomatosetumorer, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Når daratumumab binder seg til CD38 på celler stimuleres flere signalveier i immunsystemet som fører til hemming av vekst av tumorceller og induksjon av tumorcellelyse (2, 5).

Tidligere godkjent indikasjon

Darzalex er fra før indisert:

- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (2).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose (1)(8).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, aktiv komparator-kontrollert fase III-studie].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥ 18 år med målbar AL-amyloidose definert som - M-protein i serum ≥ 0,65 g/dL i proteinelektroforese - Frie lettjeder i serum ≥ 50 mg/L med unormal kappa:lambda-ratio eller forskjell i involverte og ikke-involverte frie lettjeder (dFLC) ≥ 50 mg/L; 1 eller flere organer påvirket av amyloidose, ECOG PS: 0, 1 eller 2; Uten tidligere behandling som binder til CD38 for AL-amyloidose eller multippel myelom; tidligere diagnose av symptomatisk multippel myelom; tegn til kardiovaskulær sykdom N = 416	<u>CyBorD + daratumumab:</u> deksametason (20 mg oralt eller iv. som premedisinering og 20 mg dagen etter daratumumab-dose) etterfulgt av daratumumab 1800 mg subkutan etterfulgt av cyklofosfamid (300 mg/m ² oralt eller iv. ukentlig) og bortezomib (1,3 mg/m ² subkutan injeksjon ukentlig) på dag 1, 8, 15, 22 i hver 28-dagers syklus, i maksimalt 6 sykluser. Daratumumab 1800 mg subkutan injeksjon ukentlig i de første 8 ukene (2 sykluser), deretter hver 2. uke i 4 sykluser (syklus 3-6), og deretter hver 4. uke til sykdomsutvikling eller påfølgende behandling i maksimalt 2 år.	<u>CyBorD:</u> deksametason (40 mg oralt eller iv.), etterfulgt av cyklofosfamid (300 mg/m ² oralt eller iv.), deretter bortezomib (1,3 mg/m ² subkutan injeksjon) ukentlig på dag 1, 8, 15, 22 i hver 28-dagers syklus, i maksimalt 6 sykluser.	Overall complete hematologic response rate	NCT03201965 , ANDROMEDA , Fase III	Estimated Study Completion Date: 2. August 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert - Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder: ID2016 026, samt daratumumab i kombinasjonsbehandling: ID2017 010; ID2017 011; ID2018 007; ID2018 074; ID2019 078; ID2019 079; ID2019 122).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. Daratumumab. [Oppdatert 17. november 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Darzalex. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf.
3. Schjesvold, FH. Indremedisinen. En innføring i lettkjede-amyloidose. [Publisert 19. juni 2013]. Hentet fra: <https://indremedisinen.no/2013/06/en-innforing-i-lettkjede-amyloidose/>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2930. [Oppdatert mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>.
5. Norsk legemiddelhåndbok. L2.3.4.3 Daratumumab. [Publisert: 09.05.2018]. Hentet fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.4.3/Daratumumab>.
6. Daratumumab in combination for untreated systemic amyloid light-chain amyloidosis (ID3748) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10656). [oppdatert 15. Juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656/documents>
7. Daratumumab in addition to cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone for newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020 Health Technology Briefing NIHRIO ID: 21696. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/02/21696-Daratumumab-CyBorD-for-Amyloidosis-V1.0-JAN2020-NON-CONF.pdf>.
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 7-10 December 2020. [Publisert 07.12.21]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_029: Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Dette er en viktig studie for en liten pasientgruppe
Er det klinisk behov for metoden?	Sterkt
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ja vi har innført dem hos pas med påvist myelomatose der vi uansett bruke Darzalex
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja dette er en viktig og god studie. Imponerende å lage store randomiserte studier på så sjeldne sykdommer.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er lite sannsynlig at det vil komme bedre dokumentasjon som grunnlag for beslutning.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Melfalan-Dexametason- bortezomib.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei
Generell tilbakemelding fra kliniker	Maksimal kontroll med den skadelige M-komponenten vil spare liv og leveår. Jeg er altså meget positiv og imponert over denne studien.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdsjef prof dr med	Blodsykdommer St Olavs Hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2930. [Oppdatert mai 2020].

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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:

Saksnummer 046-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge og EU, men er under vurdering hos EMA.
- Humanisert monoklonalt antistoff.
- Spiserørskreft er ondartet svulst i spiserøret.
- 285 nye tilfeller av spiserørskreft basert på tall fra Kreftregisteret 2017.
- Foreligger nasjonal faglig retningslinje – sist oppdatert febr. 2020.
- Identifisert en fase III studie, estimert ferdig mai 2023.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden da det er begrensede behandlingsmuligheter og kort forventet levetid. Data presentert på ESMO kongress sept. 2020 viser at immunterapi sammen med cellegift bør være førstelinjebehandling hos pasienter med avansert plateepiteltumor i spiserør uavhengig av PDL1cps, og hos pasienter med avansert HER2 negativt adenocarcinom i spiserør eller magesekk. *Se mer detaljer i innspill.*

Samlet vurdering / anbefaling: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering da denne pasientgruppen har særdeles dårlig prognose. Foreligger resultater fra Keynote-50 studien og antar publikasjon snart.

Samlet vurdering / anbefaling: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

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

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroesofagale overgang			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: oppløsning, pulver til konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V (1, 5)	☒ 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; Mage- og tarmkreft;
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spiserørskreft er ondartet svulst i spiserøret (øsofagus). Svulster i den gastroøsofageale overgang som er i den øvre begrensning av magesekkkfoldene klassifiseres som spiserørskreft, mens svulster som sitter på ventrikkelsiden klassifiseres som magesekkreft (2,3). Denne definisjonen endret seg noe ved TNM 8 klassifikasjonen av 2018 som kan påvirke insidenstall for spiserørs- og magesekkreft (2).

Spiserørskreft er den åttende vanligste kreftformen på verdensbasis. De fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium, og prognosen er totalt sett dårlig. Ca. 7/10 av pasientene er inoperable på grunn av avansert sykdom og komorbiditet. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca 4/5) i Norge og i Vest-Europa og Nord-Amerika (2). Risikofaktorer for utvikling av spiserørskreft er røyking, alkoholmisbruk, overvekt og gastroøsofageal refluks (4).

Basert på tall fra Kreftregisteret ble det i 2017 diagnostisert 285 nye tilfeller av spiserørskreft (2). Adenokarsinom i spiserøret er den kreftformen som prosentvis øker mest i verden – også i Norge – og en antar at dette er relatert til økende overvekt og gastroøsofageal refluks.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonal faglig retningslinje for behandling av spiserørskreft, denne ble sist oppdatert februar 2020 (2). Ved metastatisk og utbredt sykdom er det vist at kombinasjonskemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet. Det finnes derfor ikke et regime som er å foretrekke framfor de andre. Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes. Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX eller FLOX. FOLFIRI kan også være aktuelt ved adenokarsinom. Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0–1). Aktuelle regimer er modifisert DCF eller FLOT (2).

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 (5). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra før godkjent til behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals samt nyrecellekarsinom (5).

Mulig indikasjon

I kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang (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)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med lokalt avansert ikke-resektabel eller metastatisk karsinom i øsofagus eller HER-2 negativ gastroøsofageal overgang adenokarsinom (n=749)	200 mg pembrolizumab intravenøst (IV) hver tredje uke + 80 mg/m ² cisplatin hver tredje uke + 800 mg/m ² 5-FU daglig	200 mg placebo intravenøst hver tredje uke + 80 mg/m ² cisplatin hver tredje uke + 800 mg/m ² 5-FU daglig	Totaloverlevelse (OS)	NCT03189719 Fase III	Mai 2023

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering til en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder) - Minst en annen metode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_026)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 07-10 December 2020 [Publisert 07.12.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft](#) (2020). Nasjonale faglige retningslinjer (IS- 2878). Oslo: Helsedirektoratet.
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken \(ventrikkeltkreft\)](#) (2018). Nasjonale faglige retningslinjer (IS-2643). Oslo: Helsedirektoratet
4. spiserørskreft. Store medisinske leksikon. [Oppdatert: 02.09.2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/spiser%C3%B8rskreft>
5. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
6. Xu C, Chen Y, Du X, Liu J, Huang C et al. [Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis](#). BMJ, 2018;363:k4226

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021-030 Pembrolizumab (Keytruda) 1. linjesbeh spiserørskreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har deltatt i: 1) Keynote 061 studien (NCT02370498): Pembrolizumab versus paclitaxel som andrelinjes behandling ved avansert ventrikkell og gastroøsofageal overgangscancer. 2) CA224-060 studien (NCT03662659): Cellegift + Nivolumab +/- Relatlimab som førstelinjes behandling ved avansert ventrikkell og gastroøsofageal overgangscancer Vi bruker nivolumab/pembrolizumab hos pasienter i god funksjonsklasse med avansert ventrikkell eller spiserørskreft som er MSI high, og som har hatt progresjon på standard cellegiftbehandling.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, pasienter med avansert spiserørskreft og avansert HER2 negativt adenocarcinom i gastroøsofageal overgang har i dag begrensede behandlingsmuligheter og kort forventet levetid.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Immunterapi med pembrolizumab eller nivolumab gir svært god og langvarig effekt hos pasienter som er MSI high og samtidig PDL1cps positive. Pasientene har god toleranse for behandlingen og rapporterer mindre bivirkninger for immunterapi enn ved cellegift.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, data presentert på ESMO kongress september 2020 viser at immunterapi sammen med cellegift bør være førstelinjes behandling hos pasienter med avansert plateepitelcancer i spiserør uavhengig av

	PDL1cps, og hos pasienter med avansert HER2 negativt adenocarcinom i spiserør eller magesekk. Ved adenocarcinomer ser det ut som om høyere nivå av PDL1cps bedrer effekten av behandlingen. Dr Yelena Janjigian ved Memorial Sloan Cancer Center presenterer de aktuelle studiene i: ESMO 2020 Expert Video Report on 1st line ICI for gastro oesophageal cancer, som man finner via søkemotorene Google eller YouTube. Den aktuelle studien for pembrolizumab presenteres 3:30 min ut i foredraget. Slides fra de aktuelle forelesningene fra ESMO 2020 virtual congress, se vedlegg til mail.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det foreligger tilstrekkelig kunnskap i form av publiserte abstract fra ESMO 2020 virtual congress 2020; 19-21 September i tidsskriftet: Annals of Oncology, volume 31, supplement 4, September 2020. De endelige artiklene er ikke klare enda. Med tanke på den til dels betydelige effekten og gode toleransen av immunterapi, og med tanke på den svært alvorlige prognosen hos disse pasientene uten immunterapi, anbefales det at behandlingen godkjennes, eventuelt før de aktuelle studiene er endelig publisert.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	1) Nivolumab er trolig et likeverdig alternativ til pembrolizumab. 2) Bemarituzumab* FGFR2b antibody: https://investor.fiveprime.com/static-files/52ee2881-4850-4da7-98b4-7b42e3ce2627
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Nils Idar Glenjen	Overlege	Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssjukehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Metoden er enda ikke tatt i bruk
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Meget liten. Har behandlet 3 pasienter med metastatisk adenocarcinom i gastroøsofageal overgang i regi av en studie med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi i første linje.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Erfaringsmessig tar det lang tid fra start metodevurdering til endelig godkjenning. Pasientgruppa det er snakk om har dårlig prognose og begrensede behandlingsmuligheter.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Resultat fra KeyNote-590 studien ble presentert på ESMO høst-20. Antar at publikasjon kommer i nær framtid.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Alternativer er ulike kombinasjoner av kjemoterapi i første og andre linje, ev. nivolumab i andre linje om det blir godkjent.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Denne pasientgruppen har særdeles dårlig prognose og bør prioriteres.
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingunn Hatlevoll	Overlege	Kreftklinikken ved St. Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_030

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft (07.02.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, ny indikasjon

Saksnummer 047-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_031 Daratumumab (Darzalex) og pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge og EU (er under vurdering hos EMA), men har MT i USA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon.
- Daratumumab er et monoklonalt antistoff.
- I 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller. Median alder ved diagnosetidspunkt var 71 år.
- Identifisert en fase III studie. Estimert ferdig første halvår 2021.
- Legemiddelverket forslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Bruker ikke kombinasjonen som er eksepsjonelt dyr. Hurtig metodevurdering er riktig nivå. Midlene brukes hver for seg og fra medisinsk synsvinkel er det naturlig å kunne bruke disse sammen. Men denne tripletten er ekstremt kostbar.

Samlet vurdering / anbefaling: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer kan bli påvirket. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

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

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge og EU, men har MT i USA, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 9).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC24 Virkestoffnavn: daratumumab Handelsnavn: Darzalex Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon MT-søker/innehaver: Janssen-Cilag (9)	☒ 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 metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform hvor enkeltkloner av plasmaceller (antistoffproduserende B-celler) i benmargen vokser ukontrollert. Symptomer oppstår vanligvis når plasmacellene etter hvert infiltrerer andre organer eller gir nyreskade på grunn av store mengder lettjæder fra antistoffer. Utviklingen av sykdommen er ofte snikende og gir få symptomer i begynnelsen. Symptomer kan være vedvarende uforklarlige rygg- eller andre skjelettsmerter, benbrudd, nedsatt nyrefunksjon, anemi, gjentatte eller vedvarende infeksjoner, samt tretthet, slapphet og svakhet i muskler (3, 4).

Rundt 2600 personer lever i dag diagnosen myelomatose i Norge, og i 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller, hvorav 296 var menn og 210 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år (5).

Dagens behandling

Myelomatose er en sykdom man sjelden blir frisk av. Hensikten med behandling er derfor å bedre livskvaliteten og å forlenge overlevelse. Behandlingsvalg vil variere ut i fra pasientens alder og sykdomsutvikling, samt tilpasses den enkelte pasient ut fra toleranse, samtidige sykdommer og allmenntilstand. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid (3, 4, 6). Det finnes et pakkeforløp for myelomatose som har som mål å bidra til rask utredning og oppstart av behandling (7).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert i 2020) foreligger. Hos pasienter under 70 år er førstevalg ved behandling høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS). En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved residiverende refraktær myelomatose. Disse inkluderer alkyliserende substanser (cyklofosamid, bendamustin), immunmodulerende midler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), antistoffer (daratumumab, elotuzumab) og HDAC-hemmere (panobinostat) (6).

Virkningsmekanisme	Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til CD38, som er høyt uttrykt på overflaten av myelomatosekreftceller. Dette fører til at immunsystemet kan hemme vekst av og drepe kreftcellene (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Daratumumab er indisert • i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. • i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt. • i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. • som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (2).
Mulig indikasjon	• i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (9).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
n = 304 Pasienter > 18 år, tidligere behandlet med proteasomhemmer og lenalidomid	Daratumumab, pomalidomid og deksametason	Pomalidomid og deksametason	Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære endepunkt: Total responsrate (ORR), VGPR (very good partial response), MRD (minimal residual disease), tid til respons, varighet av respons (DOR), total overlevelse (OS)	NCT03180736 APOLLO MMY3013 fase III	Estimert første halvår 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Daratumumab (Darzalex), men for andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_026, ID2017_010, ID2017_011, ID2018_007, ID2019_078, ID2019_079) - Andre behandlingsmetoder som omfatter lignende indikasjon (residiverende og refraktær myelomatose) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_042, ID2018_040, ID2018_059, ID2018_126, ID2019_024, ID2019_137, ID2020_055) - Behandling av benmargskreft er foreslått til fullstendig metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2019_072)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (10, 11).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevarsler (1, 8).

4. Referanser

1. Daratumumab, Specialist Pharmacy Service (SPS), HNS. Oppdatert 03.12.2020, hentet 08.12.2020. (<https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>)
2. EMA EPAR for daratumumab. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>) Hentet 8.12.2020
3. Benmargskreft (myelomatose). Kreftlex. (<https://kreftlex.no/Myelomatose>) Hentet 08.12.2020.
4. Benmargskreft (myelomatose). Helse Norge (<https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/#behandling>) Oppdatert 24.08.2020, hentet 08.12.2020.
5. Cancer in Norway 2019. (<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2019/>)
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. [Oppdatert mai 2020, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
7. Myelomatose. Pakkeforløp. Helsedirektoratet. [Oppdatert 28. februar 2017, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose>
8. [Daratumumab in addition to pomalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020 Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20467.
9. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – agenda for the meeting on 7-10 December 2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 07-10 December 2020 \(europa.eu\)](#)
10. Luo XW et al. [Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis](#). Cancer management and research. 2018;10:2817-2823.
11. Botta C et al. [Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients](#). Blood advances. 2017;1(7):455-466.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_031: Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi kjenner midlene. Apolllostudien er ikke publisert
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi bruker ikke kombinasjonen som er eksepsjonelt dyr, men har god erfaring med daratumumab og pomalidomid
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	«Hurtig metodevurdering» er riktig nivå
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Er i tvil https://www.nature.com/articles/s41375-020-0813-1 https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper135874.html
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er masse ulike kombinasjoner på gang med antistoffer og forskjellige imider og proteasomhemmere, og nylig også Selineksor. I tillegg bispesifikke antistoffer og CAR-T
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Egentlig ikke
Generell tilbakemelding fra kliniker	Resultatene viser en bedring i PFS helt som forventet. OS påvirkes ikke vesentlig. Pomalidomid brukes i Norge og er godkjent med ixaszomib. Daratumumab brukes mye. Midlene brukes hver for seg og fra medisinsk synsvinkel er det naturlig å kunne bruke disse sammen. Men denne tripletten er ekstremt kostbar.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdsjef prof dr med	Blodsykdommer St Olavs Hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_031

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2930. [Oppdatert mai 2020].

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: 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 folketrygdfinansiering

Saksnummer: 048-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30.11.2020

Bestilling fra 2019: ID2019_063 - Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XV- Til behandling av spiserørskreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF: Beslutning i Bestillerforum RHF (17.06.2019): Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknaden om markedsføringstillatelsen for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

Bakgrunn for saken

Keytruda er godkjent for flere indikasjoner: deriblant melanom, nyrecellekarsinom, blærekreft, lungekreft, hodgkins lymfom og hode- og halskreft, der indikasjonsordlyden ikke er spesifisert nærmere.

Denne bestillingen er knyttet til en søknad om en ytterligere indikasjon.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015_036

Her ligger mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/keytruda-0>

Utdrag fra vurderingen i EMA:

..Based on the review of the information and the company's response to the Agency's questions, at the time of the withdrawal, the Agency had some concerns and its provisional opinion was that Keytruda could not have been authorised for cancer of the oesophagus.

The Agency considered that the results from the study did not show that Keytruda was effective at prolonging the lives of patients with cancer of the oesophagus.

Therefore, at the time of the withdrawal, the Agency's opinion was that the balance of benefits and risks of Keytruda in the treatment of cancer of the oesophagus could not be established..

**Oppdrag på Nyemetoder for dette virkestoffet, med beslutning i Beslutningsforum:
ID2014_041**

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.09.2016):
Pembrolizumab (Keytruda) innføres ved behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft kun til andrelinjebehandling.
Beslutningsforum for nye metoder påpeker at innføringen av denne metoden vil få betydning for andre deler av spesialisthelsetjenesten på grunn av høye budsjettkonsekvenser. Med bakgrunn i dette og Stortingets behandling av Prioriteringsmeldingen ber Beslutningsforum for nye metoder om at fagdirektørene i RHF-ene ser nærmere på prioriteringen mellom ulike pasientgrupper og behandlingskostnader.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (24.04.2017):
Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG1-status 0-1.*.....
*Beslutningsforum for nye metoder drøftet i sitt møte 18.12.2017 sak om harmonisering av ordlyd i beslutningsformulering nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft

ID2014_034

Beslutningsforum for nye metoder (25.11.2015)
Pembrolizumab (Keytruda) innføres til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

ID2016_067

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.05.2017)
1. Pembrolizumab (Keytruda®) innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor
2. Beslutningsforum for nye metoder påpeker at budsjettkonsekvensene er svært store, og det innebærer vanskelige prioriteringer innenfor eksisterende rammer.

ID2017_060

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.02.2018)
Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

ID2017_005

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (20.11.2017)

1. Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til behandling av pasienter med residiverende eller refraktært Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin (Adcetris), eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har blitt behandlet med brentuksimabvedotin (Adcetris).
2. Det forutsettes at pembrolizumab (Keytruda) inkluderes i LIS-anbudet på lik linje med nivolumab (Opdivo).
3. Det forutsettes at det billigste alternativet skal benyttes.

ID2018_043

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (29.04.2019)

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50%.
2. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan innføres fra 15. mai 2019, da det er denne datoen som ny pris gjelder fra.

ID2018_067

Beslutning i Beslutningsforum (26.08.2019)

1. Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

ID2019_045

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (31.08.2020)

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) kan innføres til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Til pasientgruppen med god prognose/gunstig risikoprofil kan behandlingen tas i bruk fra 1. september 2020.
4. Til pasienter med intermediær eller høy risiko kan behandlingen tas i bruk fra neste anbud, som er under forberedelse

ID2018_125

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.10.2020)

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. november 2020.

ID2019_025

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.10.2020)

1. Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil kan innføres i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. november 2020.

Virkestoffet omsetter for flere millioner i året og antall pasienter som mottar denne behandlingen er relativt stabil. Se nærmere salgstall under.

Salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no>) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Antall pakninger						
L01XC18 PEMBROLIZUMAB	155	6 539	14 388	14 690	14 891	14 126
Omsetning i NOK						
L01XC18 PEMBROLIZUMAB	2 408 013	101 558 297	275 711 563	306 841 402	399 542 373	417 407 631

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **11 297 pakninger** til og med juli 2020.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

Saksnummer: 049-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	12.01.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsførings tillatelsen(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 RHF her om at følgende presisering er foretatt:

ID2019 006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)til behandling av spinal muskelatrofi.

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (26.10.2020): En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 05.02.2021 endret / presisert til: En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma) til behandling av:

- pasienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller
- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet og opptil 3 kopier av SMN2-genet. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 050-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.02.2021

ID2017_001 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi – oppfølging av beslutning i sak 19-2018 og 126-2018 i Beslutningsforum for nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

Beslutningsforum for nye metoder besluttet i februar 2018 at nusinersen (Spinraza) kunne innføres til behandling av barn (0 til fylte 18 år). Samtidig ble det besluttet at det skal etableres en nasjonal faggruppe med medlemmer fra alle regionssykehusene som blant annet skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier. Den nasjonale faggruppen møttes 30. november 2020 og har kommet med forslag til endringer/presiseringer for både start- og stoppkriterier for behandlingen.

Bakgrunn

Beslutningsforum for nye metoder har tidligere vurdert innføring av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) og besluttet at dette kan innføres, jf. sak 19-2018 (12.02.2018), med en senere oppfølging jf. sak 126-2018 (22.10.2018).

I henhold til tidligere beslutninger ble det satt noen forutsetninger som blant annet:

- Det skal benyttes start- og stoppkriterier som pasienter skal vurderes opp mot ved eventuell oppstart av behandling og i det videre forløpet.
- Det skal etableres en nasjonal faggruppe med medlemmer fra alle regionssykehusene som blant annet skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier.
- Den nasjonale faggruppen kan revidere stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.
- Beslutningsforum ber om at ordningen vurderes på ny, senest innen 12 måneder fra d.d. (22. august 2018).

Den nasjonale faggruppen møttes 30. november 2020 og faggruppen har kommet med forslag til endringer/presiseringer for start- og stoppkriterier for behandlingen.

Fagdirektørene drøftet saken i interregionalt fagdirektørmøte 14. januar 2021 og har bedt sekretariatet for Nye metoder om at det utarbeides et saksnotat som oversendes Beslutningsforum. Etter innspill fra Sekretariatet for Nye metoder og diskusjon med fagdirektørene er det besluttet at saken tas opp i Bestillerforum RHF før den sendes videre til Beslutningsforum for nye metoder.

Innspill fra Sekretariatet for Nye metoder vedrørende punkter som eventuelt også bør belyses før saken sendes til Beslutningsforum for nye metoder:

- Hva foreligger av nye studier, og hva er den foreløpige faglige vurderingen av nytte basert på registrerte data så langt? Er det annen ny dokumentasjon eller erfaring (registerdata e.l.) fra andre land som sier noe om effekt i forhold til hva som ble lagt til grunn ved innføring?
- Hva er per tiden de årlige budsjettkonsekvensene for behandlingen (legemiddelkostnader + behandlingskostnader for alle pasienter som mottar Spinraza)?
- Er det budsjettkonsekvenser knyttet til den foreslåtte endringen av kriteriene?
- Faggruppen skriver at behandlingen foreløpig ikke er stoppet for noen og det ser nå ut som om 69 pasienter får behandlingen. Det er godt over taket på 50 pasienter som gjelder for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er også 20 pasienter eller 40 % flere enn antatt ved innføring.
- Ny dialog med firma – økning av antall pasienter burde være tilstrekkelig grunnlag for å forhandle med firmaet om økt rabatt?

Vedlegg

1. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza) for barn (0 - 18 år). Godkjent av fagdirektørene i RHF-ene 22. februar 2018.
2. Den nasjonale faggruppen sitt forslag til reviderte kriterier for nusinersen (Spinraza)-behandling av 30. november 2020.

Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år)

Grunnforutsetninger for å overveie behandling

- Diagnosen spinal muskelatrofi (SMA) er genetisk bekreftet. Opplysning om hvilke mutasjoner i SMN1-genet pasienten har skal registreres sammen med antall SMN 2-kopier.
- Foreldre/nærmeste pårørende og - der det er relevant - pasienten må før oppstart av behandlingen være godt informert - skriftlig og muntlig - om hvordan effekt av behandlingen vil bli evaluert og hvordan beslutninger om å fortsette med eller seponere nusinersen (Spinraza®) vil bli gjort. De har mottatt skriftlig informasjon, som er utarbeidet nasjonalt.
- Behandlingen skjer i regi av regionsykehuset. Inntil aktuelle regionale team (barnenevrolog/fysioterapeut/barnelungelege) har fått nødvendig opplæring, og forutsetninger for registrering i kvalitetsregister ved OUS er på plass, gis behandlingen ved OUS. Ved oppstart og videre i forløpet skal viktige data registreres i kvalitetsregister i OUS. Dette forutsetter skriftlig samtykke fra foreldre/barn. Pasienten skal også registreres i Nasjonalt kvalitetsregister for nevrologiske sykdommer.
- Det etableres en nasjonal faggruppe med en representant og en vararepresentant fra hvert regionsykehus. Disse har sammen ansvaret for å følge opp at tilbudet er likeverdig tilgjengelig. Den nasjonale faggruppen skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier. Faggruppen involveres i alle tilfeller der det vurderes som aktuelt å stoppe behandlingen i stabil situasjon. Ved akutte forverringer gjøres slike vurderinger, spesielt ved spørsmål om grad av intensivbehandling, av ansvarlig lege. Etikkomite kan konsulteres ved behov.

Oppstart av behandling med nusinersen (Spinraza®) skal følge startkriteriene. Hvert tilfelle skal vurderes særskilt. Det åpnes ikke for generell behandling med nusinersen (Spinraza®).

Effekten av behandlingen skal evalueres etter første år og seinere foran hver injeksjon, det vil si hver 4. måned. Hvis det er spørsmål om tilstanden forverres, skal beslutning om behandlingen skal videreføres eller ikke, tas i samråd med nasjonal faggruppe. Uansett respons, skal fortsatt behandling av hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale gruppen minst en gang årlig, det vil si minst i forbindelse med hver tredje injeksjon etter at oppstartsfasen med tre injeksjoner er fullført.

Startkriterier

Etiske aspekter ved å innlede en invasiv behandling som kan risikere å forlenge lidelse for pasienten, skal være overveiet og diskutert med foresatte og skal ha vært gjenstand for en etisk gjennomgang på respektive klinikk. Dette anføres i pasientens journal.

Pasienter med SMA type 1

- Pasienten skal ikke ha vist klare og vedvarende symptomer på SMA fra fødsel (dvs. ikke ha SMA type 0)
- Pasienten skal uten assistert ventilasjon (gjelder også CPAP) eller ekstra oksygen ha en SaO₂ > 95 %
- Pasienten skal ha minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 2

- Pasienten er ikke avhengig av assistert ventilasjon eller oksygen for SaO₂ > 95%
- Pasienten har minst 2 kopier av SMN 2-genet

Pasienter med SMA type 3

- Barn med SMA type 3 og dokumentert symptomdebut før 3 års alder (type 3a) kan i visse tilfeller være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA type 2.

Stoppkriterier

Etiske aspekter med hensyn til forventet livskvalitet ved fortsatt behandling må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle før beslutning treffes.

12 md. etter oppstart av behandling og deretter hver 4. md. skal det tas konkret stilling til hvorvidt behandlingen skal fortsette. Følgende kriterier, hvorav minst ett må oppfylles, tilsier vurdering av å stoppe behandling:

SMA type 1

- Reduksjon av motorisk score ved Hammersmith Infant Neurol Examination og ved CHOP Intend eller pasienten forverres med hensyn til ernæringsstatus og respirasjonsstatus på tross av behandling. Bedømmelse av respirasjonsstatus baseres på tid med ventilator/døgn og PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og ev. PaCO₂.
- Pasienten er avhengig av respirator/BiPAP mer enn 16 timer/dag 21 dager i strekk uten samtidig infeksjon av en type som antas å påvirke respirasjonen.

SMA type 2 og 3

- Forverring i grovmotorisk funksjon målt med Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE).
- Forverring i respirasjonsstatus basert på tid med ventilator/døgn, PaO₂/SaO₂ målt uten ekstra tilførsel av oksygen og evt. PaCO₂.

Godkjent av fagdirektørene i de regionale helseforetakene, 22. februar 2018.

Vedlegg 2: Forslag til reviderte kriterier Spinraza. 30.11.2020

Utkast til kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza) for barn

Etiske aspekter ved å innlede en invasiv behandling som kan gi risiko for å forlenge lidelse for pasienten, skal være overveiet og diskutert med foresatte og skal ha vært gjenstand for en etisk gjennomgang på respektive klinikk. Dette skal anføres i pasientens journal. Det må gjennomføres individuelle samtaler med pasient/foresatte om forventninger, krav til effekt, og om muligheten for at behandlingen senere hen må stoppes. Det er viktig å fremheve hensikten om barnets beste.

Faggruppen vil **foreslå følgende endringer/presiseringer m.h.t. startkriteriene**:

Presymptomatiske)

- Ved 2 eller 3 kopier av SMN2-genet bør det gis anledning til å starte behandling

Type 1)

-Pasienten skal i utgangspunktet ikke ha vist klare og vedvarende symptomer på SMA ved 1 ukes kronologisk alder eller gestasjonsalder 38 uker (d.v.s. ikke ha type 0), men slike pasienter kan i enkelte tilfeller likevel bli vurdert for behandling. Premature skal diskuteres særskilt.

-Minimum 2 kopier av SMN2 genet

-Ikke permanent behov for ventilasjonsstøtte (ikke >16 t/døgn) og ha SaO₂ >95% uten ekstra oksygen

Type 2)

-Minimum 2 kopier av SMN2 genet

-Ikke permanent behov for ventilasjonsstøtte (ikke >16t/døgn) og ha SaO₂ > 95% uten ekstra oksygen.

-For pasienter med svært svak gjenværende muskelfunksjon skal sykdomsprogresjon være dokumentert før behandlingsstart.

Type 3)

For pasienter med type 3, som er den mildeste av de tre typene, har man fortsatt lite dokumentasjon fra kontrollerte behandlingsstudier. Men «real-world» data og vår erfaring tilsier at også denne gruppen kan ha nytte av nusinersen.

- Barn med SMA type 3 kan i visse tilfeller være aktuelle for behandling etter samme kriterier og samme vurdering som for barn med SMA 2 dersom progresjon av sykdom (debut eller forverring av symptomer) er godt dokumentert før behandlingsstart slik at effekt av behandlingen kan vurderes.

Vedrørende stopp-kriterier

En avgjørelse om å avslutte behandlingen skal gjøres på basis av helhetssituasjonen der både motorisk funksjon, respirasjon og antatt livskvalitet skal legges til grunn.

Etiske aspekter med hensyn til forventet livskvalitet ved fortsatt behandling må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle. Behandlende lege/habiliteringsteam som kjenner familien og barnet godt, har en viktig rolle i oppfølgingen og skal rapportere til OUS ved bekymring underveis i behandlingen. Denne behandlende legen bør også involveres ved den årlige kontroll ved OUS dersom avslutning skal drøftes.

Familiens/pasientens vurdering av helhetssituasjonen, inkludert rapportert effekt som ikke fanges opp ved tester nevnt nedenfor (f.eks. mer energi, bedre stemme) skal også tas med i vurderingen.

Det er viktig å tilstrebe god dialog med familiene underveis med tanke på så langt som mulig å ha felles oppfatning av hva som er bra for barnet og slik at stressnivået hos foresatte i minst mulig grad bygger seg opp før hver vurdering.

Type 1):

Fysioterapeut skal teste barnet med angitt standardisert test like forut for hver dose f.o.m. dose 5. Dersom tvil om nytte, anbefales det at vurderingen allerede ved dose 6 (10 mnd etter oppstart) gjøres ved OUS. Ellers gjøres systematisk vurdering av effekt på OUS ved dose 7 og deretter årlig, men hyppigere dersom testing lokalt gir mistanke om fall i funksjon.

-Ved forverring¹⁾ på CHOP Intend score og/eller på Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) score skal det tas opp med foresatte at det er usikkert hvorvidt behandlingen er til nytte for barnet. Samtidig skal problemstillingen meldes til nasjonal faggruppe. Dersom vurdering ved neste dose fortsatt viser forverring på CHOP Intend eller HINE sammenliknet med ved behandlingsstart, skal nasjonal faggruppe avgjøre om behandlingen skal stoppes. Utvikling av eller forverring av respirasjonssvikt, bedømt ved klinikk, TOSCA-måling og kapillær blodgass, er også en viktig faktor i vurderingen.

-Permanent ventilasjonsstøtte (her anslagsvis >16 timer/døgn) tross 6-12 ukers adekvat behandling av interkurrent luftveisinfeksjon kan være et selvstendig stopp-kriterium. Også i dette tilfellet avventes til neste dose før avgjørelse, og nasjonal faggruppe trekkes inn som nevnt ovenfor.

-Ernæring: manglende vektøkning tas med i vurderingen (ikke selvstendig stopp-kriterium)

-Dersom pasienten ikke har vist forverring etter to års behandling, er det tilstrekkelig med systematisk scoring av de definerte motoriske testene en gang i året. Imidlertid må behandlende lege/fysioterapeut fortløpende vurdere effekt og be om formalisert vurdering tidligere dersom mistanke om fall i funksjon motorisk eller respiratorisk.

Type 2) og 3):

Systematisk vurdering av effekt gjøres på OUS ved dose 7 og deretter årlig. Også ved de mellomliggende dosene skal de motoriske testene gjennomføres (lokalt), og ved mistanke om fall i funksjon skal behov for tidligere systematisk vurdering ved OUS meldes.

-Ved forverring¹⁾ av grovmotorisk funksjon ved Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE) skal det tas opp med foresatte at det er usikkert hvorvidt behandlingen er til nytte for barnet. Samtidig skal problemstillingen meldes til nasjonal faggruppe. Dersom fortsatt forverring ved neste dose sammenliknet med før behandlingsstart, skal nasjonal faggruppe avgjøre om behandlingen skal stoppes. Resultat ved EK2-skala, RULM (måler funksjon i overekstremiteter) og 6 min. gangtest trekkes inn i vurderingene når relevant m.h.t. alder og funksjon .

-Utvikling av eller forverring av respirasjonssvikt bedømt ved klinikk, TOSCA-måling og kapillær blodgass, og/eller økt behov for ventilasjonsstøtte tross 6-12 ukers adekvat behandling av interkurrent luftveisinfeksjon kan være et selvstendig stopp-kriterium. Også i dette tilfellet avventes til neste dose før avgjørelse, og nasjonal faggruppe trekkes inn som nevnt ovenfor.

-Dersom pasienten ikke har vist forverring etter to års behandling, er det tilstrekkelig med systematisk scoring av de definerte motoriske testene en gang i året. Imidlertid må behandlende lege/fysioterapeut fortløpende vurdere effekt og be om formalisert vurdering tidligere dersom mistanke om fall i funksjon motorisk eller respiratorisk.

¹⁾For CHOP Intend, HFMSE og EK2 regnes ± 2 p for stabilitet og ± 1 p for RULM

-Pasienter utenfor Helse Sør-Øst som er fylt 18 år og er overført til voksennevrologisk avdeling, har sin årlige vurdering ved eget regionsykehus. Testresultater registreres i kvalitetsregisteret for Spinraza, og drøftes i nasjonal faggruppe etter felles kriterier.

Når nå noen av pasientene er overført til voksennevrologisk avdeling, er voksennevrologene representert i nasjonal faggruppe.

Det foreslås å ha en medisinsk fag-etiker med på møte i nasjonal faggruppe ved en årlig gjennomgang av status for Spinraza-behandlingen.

Bestillerforum RHF - Årsoppsummering 2020

Dato: 05.02.2021

Årsrapporten er utarbeidet av sekretariatet for Bestillerforum RHF

Innhold

1.	Innledning.....	3
2.	Bestillerforum RHF	4
2.1	Sammensetning.....	4
2.2	Saksbehandlingen i Bestillerforum RHF.....	5
	<i>Møter i 2020.....</i>	<i>5</i>
3.0	Oppfølging og utvikling av system for Nye metoder	6
3.1	Brukermedvirkning i Nye metoder	6
3.2	Prosjekter: Revurdering av behandlingsmetoder og midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten	6
3.3	Samhandling Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområde	7
4.0	Eksempler på saker drøftet i Bestillerforum RHF	7
4.1	Mini-metodevurdering	7
4.2	Styringsstruktur for nasjonale screeningprogrammer	7
4.3	Kategorisering av metoder	8
4.4	Verktøystøtte for Nye metoder	8
4.5	Ny produktportefølje FHI.....	9
4.5	Høring organdonasjon	9
	<i>4.6 Fageksperter til metodevurderingsoppdrag på test og diagnostikk.....</i>	<i>10</i>
4.7	Oppdrag om Bestillinger metodevurderinger hvor firma ikke har levert.....	10
5.0	Monitorering	10
5.1	Monitorering av de ulike fasene i Nye metoder.....	10
5.1.1	Legemidler og metoder som ikke er legemidler	11
	<i>5.1.2 Kategorier for innsendte forslag / metodvarsler</i>	<i>11</i>
	<i>5.1.3 Oppdrag gitt til utrederinstansene fra Bestillerforum RHF.....</i>	<i>13</i>
5.2	Håndtering av ferdigstilte metodevurderinger	13
6.0	Referansegruppen til Nye metoder	14
7.0	Dialogmøter	14
8.0	Lovfesting av prioriteringskriteriene og system	14
9.0	Evaluerings av Nye metoder	15

1. Innledning

Systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ble innført i 2013 av de regionale helseforetakene (RHF-ene). Nye metoder er etablert blant annet for å sikre likeverdig tilgang til metoder som er dokumentert trygge og effektive. Systemet skal videre understøtte likeverdig og rask tilgang til nye metoder. Et annet viktig aspekt er vurdering av nye metoder sammenliknet med eksisterende behandling, og vurdere om etablerte metoder skal utfases. Nye metoder skal også bidra til å tydeliggjøre og understøtte beslutningsprosesser og –nivåer, samt gi transparente beslutninger.

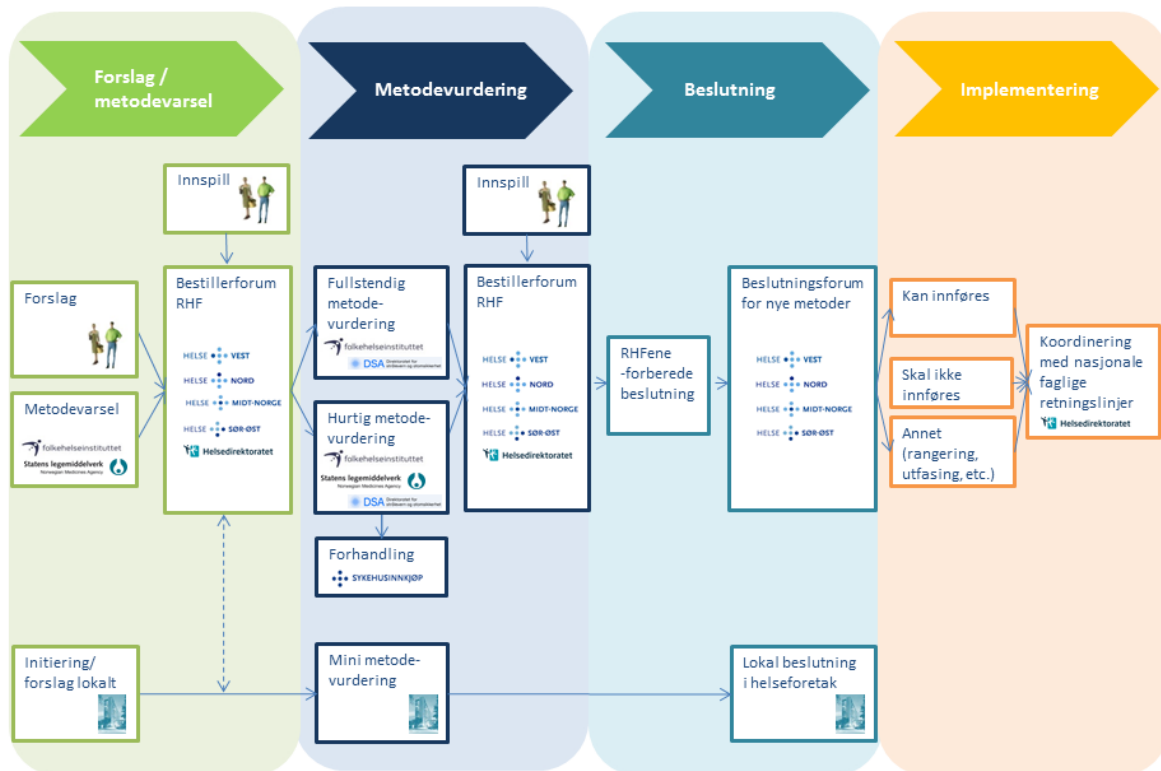
Bestillerforum RHF har en sentral funksjon i Nye metoder i egenskap av å gi oppdrag om metodevurderinger på nasjonalt nivå basert på innkomne forslag, metodevarsler og mottatte innspill fra aktørene i Nye metoder og eksterne aktører. Bestillerforum RHF besitter prioriteringsfunksjonen for oppdrag om 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 RHF 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 RHF gir oppdrag om nasjonal metodevurdering til Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet mens Sykehusinnkjøp HF, LIS lager prisnotater. Bestillerforum RHF utkvitterer metodevurderingsrapportene før de sendes til beslutning i RHF-ene.

Sekretariatet for Nye metoder har sekretariatsfunksjonen til Bestillerforum RHF som en av flere funksjoner, og er ansvarlig for koordineringen. Fra august 2020 ble også sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder lagt til denne funksjonen. Som følge av dette ble det tillagt en stilling til sekretariatet for Nye metoder slik at det består av fem personer.

Prosesskart - Nye metoder

NYE METODER



v. 16.10.2019

Figur 1. Prosesskart over Nye metoder versjon fra oktober 2019

2. Bestillerforum RHF

2.1 Sammensetning

Bestillerforum RHF's medlemmer/beslutningstagere 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-koordinatorene fra de fire RHF-ene og sekretariatet for fagdirektørene.

Medlemmer (beslutningstagere) og andre representanter i Bestillerforum RHF i 2020:

- Leder (beslutningstager): Helse Nord RHF v/ fagdirektør Geir Tollåli
- Medlem (beslutningstager): Helse Sør-Øst RHF v/ viseadministrerende direktør Jan Frich
- Medlem (beslutningstager): Helse Vest RHF v/ fagdirektør Baard-Christian Schem
- Medlem (beslutningstager): Helse Midt-Norge RHF v/ fagdirektør Henrik Andreas Sandbu

- Medlem (beslutningstager): Helsedirektoratet v/ seniorrådgiver Ingvild Grendstad
- Medlem (beslutningstager): Helsedirektoratet v/ seniorrådgiver Hege Wang
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ avdelingsleder Øyvind Melien (frem til aug. 2020)
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ områdedirektør Trygve Ottersen (frem til aug. 2020)
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ avdelingsdirektør Martin Lerner (fra aug. 2020)
- Observatør: Folkehelseinstituttet v/ fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg (fra aug. 2020)
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ enhetsleder Elisabeth Bryn
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ seniorrådgiver Camilla Hjelm (frem til jan. 2020)
- Observatør: Statens legemiddelverk v/ seniorrådgiver Anette Grøvan (fra febr. 2020)
- Observatør: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
- Observatør: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
- Observatør: Sykehusinnkjøp HF, medisinsk utstyr v/ avdelingsleder Runar Skarsvåg
- Observatører: RHF-koordinatorene fra de regionale helseforetak - Michael Vester (Helse Sør-Øst RHF) (frem til okt. 2020), Ole Tjomsland (Helse Sør-Øst RHF) (fra okt. 2020), Sabrina Johannesen (Helse Vest RHF) (frem til aug. 2020), Håvard Loftheim (Helse Vest RHF) (fra aug. 2020), Gunn Fredriksen (Helse Midt-Norge RHF) og Hanne Husom Haukland (Helse Nord RHF)
- Brukerrepresentant: Øystein Kydland (fra sept. 2020)

Sekretariatet for Nye metoder er sekretariat for Bestillerforum RHF med følgende sammensetning: Ellen Nilsen (sekretariatsleder), Helene Örthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold og Michael Vester (fra okt. 2020).

2.2 Saksbehandlingen i Bestillerforum RHF

Møter i 2020

Bestillerforum RHF har hatt 11 møter i 2020:

- 27. januar kl. 09:45-11:40, Radisson Blu, Airport Hotel, Gardermoen
- 24. februar kl. 08:50-09:50, Grev Wedels plass 5, Oslo
- 30. mars kl. 11:00-12:30, Digitalt møte (Skype/Telefon)
- 27. april kl. 09:00-09:45, Digitalt møte (Skype/Telefon)
- 25. mai kl. 08:45-09:45, Digitalt møte (Skype/Telefon)
- 22. juni kl. 12:50-14:10, Radisson Blu, Airport Hotel, Gardermoen og telefon
- 31. august kl. 08:25-09:25, Grev Wedels plass 5, Oslo og Skype/telefon
- 21. september kl. 13:15-14:30, Grev Wedels plass 5, Oslo og Skype/telefon
- 26. oktober kl. 13:20-15:20, Grev Wedels plass 5, Oslo og Skype/telefon
- 23. november kl. 08:30-09:15, Digitalt møte (Skype/Telefon)
- 14. desember kl. 12:00-13:30, Digitalt møte (Skype/Telefon)

Totalt er det behandlet 235 saker. Følgende saker ble behandlet:

- Forslag / innspill om nasjonale metodevurderinger: 30
- Metodevarsler: 112
- Andre saker (prinsipper, referatsaker, eventuelt m.m.): 94

3.0 Oppfølging og utvikling av system for Nye metoder

3.1 Brukermedvirkning i Nye metoder

Nye metoder arrangerte høsten 2019 et seminar om brukermedvirkning for pasient- og brukerorganisasjoner. Et viktig innspill fra organisasjonene var et ønske om å få inn brukerrepresentasjon i Bestillerforum RHF. Dette fikk støtte i Bestillerforum RHF. Brukerrepresentanten får observatør-status og rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene.

Våren 2020 valgte de regionale brukerutvalgene å innstille Øystein Kydland som brukerrepresentant i Bestillerforum RHF og han deltok i sist første møte i Bestillerforum RHF 21. september. Øystein Kydland vil delta i de månedlige møtene til Bestillerforum RHF og sitter i 2 år.

Mandatet for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF kan leses [her](#).

3.2 Prosjekter: Revurdering av behandlingsmetoder og midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten

Bestillerforum RHF har videreutviklingsansvaret for Nye metoder. Helse og omsorgsdepartementet (HOD) gav i 2019 to oppdrag til Helse Midt-Norge RHF:

- *Vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk, Det skal bygge på arbeidet gjort i England gjennom "The Evidence-based intervention programme" og andre internasjonale erfaringer.*
- *Utvikle modeller for utfasing av behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten i systemet for Nye metoder.*

Oppdragene fra 2019 ble videreført til 2020 og i tillegg ble det gitt et nytt oppdrag:

- *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*

Arbeidet som pågår vil bidra til videreutviklingen av Nye metoder. Arbeidet med de to første oppdragene er slått sammen til et større prosjekt. Dette prosjektet ble satt på vent fra mars grunnet Covid-19-pandemien. Arbeidet med det nye oppdraget ble imidlertid startet opp i oktober 2020. Prosjektgruppen som er satt ned består av aktørene i Nye metoder med flere. I løpet av 2020 ble det avklart at et utvalg av Nye metoders Referansegruppe utgjør en del av prosjektets referansegruppe.

3.3 Samhandling Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområde

I 2020 ble det tatt initiativ til et samarbeidsprosjekt mellom Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF hvor hensikten var å finne rutiner for å metodevarsle metoder (ikke-legemidler) som kan være aktuelle for nasjonale anbudprosesser. Et møte ble gjennomført i februar 2020. Et mål var at Sykehusinnkjøp HF skulle lage en oversikt over metoder som ligger i løp for anbud og at Folkehelseinstituttet metodevarsler disse. Folkehelseinstituttet har behov for innspill på metoder som er aktuelle for spesialisthelsetjenesten. Videre arbeid med dette våren 2020 stoppet opp på grunn av Covid-19 pandemien. I desember 2020 ble det foreslått å drøfte en potensiell gjenoppstart av initiativet i det kommende heldagsmøte i Bestillerforum RHF på nyåret.

4.0 Eksempler på saker drøftet i Bestillerforum RHF

4.1 Mini-metodevurdering

Bestillerforum RHF fikk i april-møtet rapporten som ble utarbeidet etter workshop i mini-metodevurdering som ble avholdt 25. november 2019. Dette var oppfølging av tidligere sak (Sak 213-18) «Evaluerende av mini-metodevurdering som del av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten». Rapporten inneholder en oppsummering av workshopen basert på innleggene, gruppearbeidene og diskusjonene samt et avsnitt som skisserer forslag til tiltak til hvordan mini-metodevurderingsfunksjonen kan videreutvikles. I tillegg er innspill etter en høringsrunde i referansegruppen for Nye metoder inkludert. Rapporten er publisert på nettsidene til Folkehelseinstituttet og nyemetoder.no. Bestillerforum RHF ba om at det fremlegges et utkast til strategidokument for videreutvikling av mini-metodevurderingsfunksjonen på neste heldagsmøte.

4.2 Styringsstruktur for nasjonale screeningprogrammer

Bestillerforum RHF ble i april-møtet informert om at Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har hatt til vurdering en sak om grenseoppgang mellom screeningtiltak og Nye metoder. HOD har vurdert at etablering av screeningprogram og utvidelser av eksisterende screeningprogram ikke skal gjennom Nye metoder, men styres av Helsedirektoratet.

Helse- og omsorgsdepartementet støtter Helsedirektoratets anbefaling om at beslutningsprosessen for etablering av nye screeningprogram bør bestå av en utredning ledet av Helsedirektoratet, påfølgende anbefaling fra Helsedirektoratet til HOD, og beslutning gjennom de ordinære budsjettprosesser på samme måte som er gjort for tarmkreftscreeningprogrammet.

Sekretariatet for Bestillerforum RHF sendte i etterkant av møtet over to forslag gjeldende screening for videre behandling i Helsedirektoratet.

4.3 Kategorisering av metoder

Sekretariatet for Nye metoder, Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk har i fellesskap utarbeidet en kategori-inndeling for metoder i Nye metoder.

Metoder kan på et overordnet nivå kategoriseres inn i en av tre metodetyper:

- Legemidler
- Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester
- Prosedyrer og organisatoriske tiltak

Tidligere har vi delt inn metodene i «legemidler» og «ikke-legemidler».

I tillegg vil de fleste metoder kunne kategoriseres under et av totalt 18 fagområder. Fagområdene er i stor grad basert på sykdomsområder.

Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin	Lunge- og luftveissykdommer
Blodsykdommer	Mage- og tarmsykdommer
Endokrine sykdommer	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
Gynekologiske sykdommer og fødsel	Nevrologi
Hjerte- og karsykdommer	Psykiske lidelser og ruslidelser
Hudsykdommer	Radiologi og nukleærmedisin
Immunologi	Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer
Infeksjonssykdommer	Øre-, nese- og halssykdommer
Kreftsykdommer*	Øyesykdommer

*I tillegg har vi underområder for fagområdet «kreftsykdommer», med 11 kategorier som beskriver krefttype.

Inndelingen vil fremgå av metodevarslene og vil kunne brukes i forbindelse med bl.a. monitorering av metoder. Antallet metoder i Nye metoder er økende og behovet for å legge til rette for bedre søketreff og filtrering, som gjør det mulig både å finne og å se metoder i sammenheng, har vokst med tiden.

4.4 Verktøystøtte for Nye metoder

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.

Forarbeid og kartlegging av situasjonen har pågått en tid og i mars 2020 startet en konseptfase for å utrede alternativer for å etablere ny verktøystøtte for Nye metoder. Arbeidet måtte avsluttes bare noen dager etter oppstart grunnet covid-19-situasjonen. I november 2020 startet prosjektet opp igjen med ny prosjektleder i 100% og en varighet på cirka seks måneder.

4.5 Ny produktportefølje FHI

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet ny produktportefølje for leveransene (metodevurderingene etc.) inn til Nye metoder. Den nye produktporteføljen reflekterer praksis som FHI har utviklet over tid gjennom bestillinger fra og leveranser til Bestillerforum RHF, samt innspill fra fagdirektørene og andre aktører i systemet. Den nye porteføljen har flere og mer differensierte produkter enn tidligere og legger til rette for større tilpasning av produkt etter behov. Dette skal føre til mer relevante metodevurderinger og bedre ressursbruk.

Den utvidede produktporteføljen består av tre hovedprodukter med ulike løp:

1. Fullstendige metodevurderinger
2. Hurtige metodevurderinger
3. Forenklede metodevurderinger:
 - A: Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
 - B: Effekt og sikkerhet
 - C: Helseøkonomi
 - D: Kartlegging

Løp 1 og 2 vil normalt gi beslutningsgrunnlag ved å gi kunnskap om hvordan metoden svarer opp de tre prioriteringskriteriene, mens 3A-C normalt vil gi mer begrenset beslutningsstøtte og 3D primært bestillingsstøtte. Det siste innebærer at Bestillerforum RHF får et bedre grunnlag til å vurdere hvorvidt det skal bestille noen av de andre produktene og i så fall hvilket. Forenklingene vil bidra til kortere saksbehandlingstid ved FHI. Bestillerforum RHF må i hvert enkelt tilfelle vurdere om en forenklet metodevurdering gir tilstrekkelig støtte til beslutning.

Ytterligere informasjon om de ulike produktene finnes i sakspapirene til Bestillerforum RHF sitt møte [21.09.2020](#) (link), sak 149-20.

4.5 Høring organdonasjon

Folkehelseinstituttet fikk i desember 2017 i oppdrag av Bestillerforum RHF å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for *Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon til bruk hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes*.

Metodevurderingen ble ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet og publisert i desember 2019. Beslutningsforum for nye metoder besluttet i sitt møte 27. januar 2020 at metodevurderingen skulle legges ut for åpen høring. Høringsfristen var opprinnelig 15. april 2020 men på grunn av Covid-19-pandemien ble den utsatt til 15. september 2020. Det var ved høringsfristens utløp mottatt 28 høringssvar. Bestillerforum RHF ga i septembermøtet sekretariatet for Nye metoder i oppdrag å sammenstille høringsinnspillene. Rapporten og oppsummeringen fra høringen ble i november 2020

sendt til de regionale helseforetakene som forbereder videre saksgang, inkludert vurdering av behov for forskriftsendring.

4.6 Fageksperter til metodevurderingsoppdrag på test og diagnostikk

Med innføring av persontilpasset medisin vil omfanget av metodevurderinger som omfatter test og diagnostikk øke. Sekretariatet for Nye metoder koordinerte vinteren 2020 et arbeid med å etablere en prosess for å rekruttere fageksperter fra RHF-ene til metodevurderingsarbeidet på dette området. Nasjonalt kompetansenettverk for Persontilpasset medisin var involvert i arbeidet og skal bidra ved å foreslå relevante fagområder og fagpersoner. Prosessen ligger ellers tett opp til ordinær prosess i Nye metoder for rekruttering av fageksperter på andre fagområder.

4.7 Oppdrag om Bestillinger metodevurderinger hvor firma ikke har levert

Det er et mål for Nye metoder å fatte en beslutning i Beslutningsforum for nye metoder så snart som mulig etter markedsføringstillatelse (MT) for en legemiddelindikasjon foreligger. Det er mange legemiddelindikasjoner hvor det er bestilt nasjonal metodevurdering for flere år siden, men hvor firma ikke har levert inn dokumentasjon. Statens legemiddelverk la på januarmøtet frem en liste for Bestillerforum RHF over slike saker for årene 2014 – 2016.

Beslutningsforum for nye metoder ga i sitt møte 30. mars 2020 de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum RHF, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.

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.

I 2020 har Sekretariatet for Nye metoder i samarbeid med andre aktører utvidet hvordan man kategoriserer typer metoder, samt utarbeidet og valgt ut 18 typer fagområder som man skal plassere metodene i. Les mer under Kategorisering under pkt. 4.3.

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.

Tabeller og grafer fra monitoreringsarbeidet publiseres på nettsidene nyemetoder.no under «Nøkkeltall og statistikk».

5.1.1 Legemidler og metoder som ikke er legemidler

I 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. Les mer under punkt 4.3 Kategorisering av metoder.

I løpet av 2020 ble det meldt inn totalt 142 forslag og metodevarsler for vurdering i Nye metoder, fordelt på 121 metoder innen «Legemidler», 10 metoder innen «Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester» og 11 metoder innen «Prosedyrer og organisatoriske tiltak».

Det ble sendt inn 23 forslag, 112 metodevarsler og 7 metoder basert på innspill fra f.eks. Bestillerforum RHF eller eksterne aktører. Totalt 142 metoder. Dette er noen flere metoder enn i 2019.

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 for metoder meldt inn til Nye metoder i 2020

År	Legemidler	Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Totalsum
2020	121	10	11	142

5.1.2 Kategorier for innsendte forslag / metodvarsler

I 2020 har Nye metoder kategorisert metoder innenfor 18 ulike fagområder (se mer under punktet om kategorisering). 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 har vi følgende fordeling per nå:

Fagområder	Antall metoder
Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin	1
Blodsykdommer	8
Endokrine sykdommer	5
Gynekologiske sykdommer og fødsel	1
Hjerte- og karsykdommer	3
Hudsykdommer	6
Immunologi	3
Infeksjonssykdommer	8
Kreftsykdommer	53*
Lunge- og luftveissykdommer	2
Mage- og tarmsykdommer	3
Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer	13
Nevrologi	14
Psykiske lidelser og ruslidelser	3
Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer	3
Øyesykdommer	2
Tomme	10
Oppdaterte varsel	4
Sum	142

*Videre har vi delt inn fagområdet «Kreftsykdommer» i 11 fagområder. For året 2020 ser inndelingen slik ut:

*Kreftsykdommer	Antall metoder
Bein- og bløtvevskreft	0
Blod- beinmargs- og lymfekreft	14
Brystkreft	4
Mage- og tarmkreft	9
Gynekologisk kreft	4
Hode- og halskreft	0
Hudkreft	0
Lungekreft	8
Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer	6
Kreft i sentralnervesystemet	0
Skjoldbruskkjertelkreft	4
Tomme	4
Sum	53

5.1.3 Oppdrag gitt til utrederinstansene fra Bestillerforum RHF

Det ble gitt totalt 115 oppdrag til utrederinstansene i 2020, hvor 17 oppdrag gikk til Folkehelseinstituttet og 98 oppdrag til Statens legemiddelverk. Dette er totalt antall oppdrag gitt i 2020 og gjenspeiler ikke hvor mange av de nye metodene meldt inn i 2020 som fikk oppdrag om en nasjonal metodevurdering eller ikke.

I tillegg utarbeider Sykehusinnkjøp HF, LIS prisnotat til metodevurderinger som gjelder legemidler.

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	9
Forenklet metodevurdering (B). SLV	4
Hurtig metodevurdering (C). SLV	62
Forenklet metodevurdering (D). SLV	21
Annet	1
Oppdatering av tidligere metodevurdering	1
Totalt	98

Oppdrag til Folkehelseinstituttet fordelt på type oppdrag

Type oppdrag	Antall
Forenklet metodevurdering (A). FHI	4
Forenklet metodevurdering (B). FHI	2
Forenklet metodevurdering (C). FHI	1
Forenklet metodevurdering (D). FHI	3
Hurtig metodevurdering. FHI	0
Fullstendig metodevurdering	3
Notat	3
Endret fra hurtig metodevurdering til fullstendig metodevurdering	1
Totalt	17

I tillegg er det gitt et felles oppdrag til Staten legemiddelverk og Folkehelseinstituttet vedrørende et notat.

5.2 Håndtering av ferdigstilte metodevurderinger

Bestillerforum RHF gjennomgår utkast til metodevurderinger, med tilhørende prinsnotat når det

finnes, og tar stilling til om de er klare til å sendes til beslutning. Når Bestillerforum RHF har klarert at et oppdrag er svart ut, sendes metodevurderingen til de fire RHF-ene ved fagdirektørene og deres sekretariat. Samtidig publiseres metodevurderingen på www.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 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 to møter i 2020. Tema som ble tatt opp på møtene var: Revurdering av behandlingsmetoder, evalueringen av Nye metoder, fullstendige metodevurderinger i Nye metoder, prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder, brukermedvirkning, prosesser etter en beslutning i Beslutningsforum for nye metoder samt hva som skjer i fasen hvor en metodevurdering er sendt til RHF-ene og før den skal opp i Beslutningsforum og medisinsk utstyr i Nye metoder.

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 2020 ble det arrangert dialogmøter med Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF – LIS og RHF-koordinatorene

8.0 Lovfesting av prioriteringskriteriene og system

Stortinget vedtok i desember 2019 vedtatt å lovfeste at de regionale helseforetakene skal sørge for et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Samtidig blir prioriteringskriteriene tatt inn i lovverket.

Forslagene til endringer av spesialisthelsetjenesteloven som ble behandlet 13. desember 2019 har vært på høring og til behandling i helse- og omsorgskomiteen på Stortinget. Nå er det vedtatt en ny paragraf (§ 2-1 a), som gir de regionale helseforetakenes ansvar for å sikre et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Det ble også vedtatt å ta inn en presisering av de tre prioriteringskriteriene i loven. Samtidig er det bestemt at systemet for Nye metoder slik det fungerer i dag skal evalueres.

Lovendringen trådte i kraft 01.01.2020.

9.0 Evaluering av Nye metoder

Helse- og omsorgsdepartementet har tildelt Proba Samfunnsanalyse oppdraget med å evaluere Nye metoder. Evalueringen skal være ferdigstilt innen utgangen av oktober 2021.

Referat fra møte med Referansegruppen til Nye metoder

Sted: Skype (digitalt møte)

Tidspunkt: Mandag 07.12.2020 kl. 10:00 – 12:15

Deltakere: Hans Petter Næss, Helsetilsynet
Arnfinn Aarnes, Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO)
Kristin Svanqvist, Amgen / Legemiddelindustriforeningen (LMI)
Anne-Mari Samskott, Fagforbundet
Anne-Lie Öberg, Melanor
Anita Lyngstadaas, Legeforeningen
Daniel Heinrich, Legeforeningen
Tove Ofstad, Melanor
Henriette Ellefsen Jovik, Melanor
Stine Bergliot Høibak-Nissen, Kreftforeningen
Karoline Knutsen, Legemiddelindustriforeningen (LMI)
Jon Andersen, Apotekforeningen
Ida Wendelboe Ormberg, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Gunn-Signe Jacobsen, Oslo Universitetssykehus
Morten Græslø, Helsedirektoratet
Merete Holtermann, Folkehelseinstituttet
Guri Wilhelmsen, Norges Farmaceutisk Forening
Line Hasund, Norsk Sykepleierforbund (NSF)
Gloria Traina, Helse og omsorgsdepartementet
Håvard Loftheim, Helse Vest RHF
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Iselin Dahlen Syversen, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Erik Sagdahl, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Anette Grøvan, Statens legemiddelverk
Ida Kristin Ørjaseter Elvsaas, Folkehelseinstituttet
Kjetil Brurberg, Folkehelseinstituttet
Geir Tollåli, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Ole Tjomsland, Helse Sør-Øst RHF
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Hege Fredhall, prosjektleder Verktøystøtte for Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örtthagen, Sekretariatet Nye metoder
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder

Referent: Sekretariatet Nye metoder

Agenda for møtet:

- Velkommen
- Nytt fra Nye metoder
- Prosessene etter beslutning i Beslutningsforum for nye metoder

- **Status for brukermedvirkning i Nye metoder**
- **Prosjekt**
- **Informasjon fra fagdirektør**
- **Medisinsk utstyr i Nye metoder**
- **Eventuelt**

Referatet gir en kort oppsummering av diskusjonspunkter i møtet, viser til presentasjonene som ble holdt for detaljer. Alle presentasjoner vil bli sendt ut i etterkant av møtet.

Nytt fra Nye metoder v/ Sekretariatet for Nye metoder (Ellen Nilsen)

Sekretariatet for Nye metoder har fått nye oppgaver med overføringen av ansvaret for Beslutningsforum for nye metoder til Helse Sør-Øst RHF. Deriblant er sekretariatsfunksjonen for Beslutningsforum for nye metoder inkludert i sekretariatet. Sekretariatet har også fått en ressurs inn for å styrke den medisinskfaglige kompetansen.

Prosessene etter beslutning i Beslutningsforum for nye metoder

- **Nasjonale faglige retningslinjer og Krefthandlingsprogrammer v/ Helsedirektoratet (Morten Græsli)**

Se presentasjon. Helsedirektoratet har ansvar for nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer. De bruker kunnskapsbaserte metoder og baserer seg på internasjonal metodikk. Anbefalinger i retningslinjene er normerende. Helsedirektoratet utarbeider ikke retningslinjer på alle fagområder, men forsøker å gå inn i vanskelige problemstillinger der det kan være uengighet, variasjon eller lite forskning/uklart hva som er beste praksis. Da legger de større vekt på kliniker- og brukererfaring.

Beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder handler om hvor vidt en metode kan innføres, eller ikke skal innføres. Beslutningene skal koordineres med nasjonale faglige retningslinjer. Hvis Beslutningsforum for nye metoder beslutter at en metode «kan innføres» avklarer Helsedirektoratet om det er en aktuell retningslinje/handlingsprogram som påvirkes, og om denne trenger en oppdatering. Det er ingen automatikk i at metoder som blir innført anbefales i retningslinjen. Det kan fortsatt være grunner til ikke å endre anbefalt praksis. I de tilfeller Beslutningsforum beslutter at en metode ikke skal innføres oppdaterer Helsedirektoratet som regel alltid den/de retningslinjer/handlingsprogram som påvirkes med en frarådning om bruk av metoden.

Spørsmål fra Hans Petter Næss, Helsetilsynet: Alle tjenesteytere skal bruke de nasjonale faglige retningslinjene i sin praksis. Helsetilsynet bruker faglige retningslinjer som normeringsverktøy i arbeidet med å definere god faglig praksis. Disse retningslinjene er faglige og universelle. Nye metoder er et prioriteringsverktøy for den offentlig finansierte helsetjenesten. Nå når beslutninger i Nye metoder skal innlemmes i nasjonale faglige retningslinjer, oppstår noen utfordringer. Utfordringene oppstår når både faglige standarder og offentlige prioriteringskriterier skal håndteres innenfor nasjonale faglige retningslinjer som også retter seg mot helsetjenester utenfor det offentlige. Hvordan vil dette bli håndtert i retningslinjene?

Kommentar fra Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk: For de fleste legemidler som får nei fra Beslutningsforum for nye metoder, er argumentet at prisen ikke står i rimelig forhold til effekt. I disse tilfellene er det ikke faglige grunner til ikke å bruke legemidlene.

- Anbud og forhandlinger v/ Sykehusinnkjøp HF – LIS (*Iselin Dahlen Syversen og Erik Sagdahl*)

Iselin Dahlen Syversen gikk gjennom viktige oppgaver Sykehusinnkjøp HF, LIS har i tilknytning til Nye metoder, se presentasjon. Viktige oppgaver er bl.a. anskaffelser av legemidler og å sørge for priskonkurranse for å gi bedre handlingsrom for RHF-ene.

Det har de siste årene vært en økning i maksimale legemiddelpriser, mens økningen i helseforetakenes utgifter ikke har vært tilsvarende store. Dette skyldes bl.a. forhandlinger og patentfall. Sykehusinnkjøp HF, LIS forholder seg både til de legemidlene som kommer og til de som allerede er innført.

Sykehusinnkjøp HF, LIS gikk nærmere inn på to beslutninger tatt 22. juni 2020, henholdsvis nytt rammeverk for prisavtaler og ny retningslinje for innføring. Begge er presentert på nyemetoder.no. På nettsidene til Sykehusinnkjøp HF, LIS ligger også lenke med video og presentasjoner fra et møte om disse beslutningene. [Se informasjonsmøte om beslutninger i Beslutningsforum - Sykehusinnkjøp \(sykehusinnkjop.no\)](https://sykehusinnkjop.no)

Rammeverk for prisavtaler: I utgangspunktet inngås avtaler om anskaffelser av legemidler med flat rabatt. Unntaksvis er det mulig å inngå alternative avtaler, rammeverket beskriver dette nærmere. Det skal gjøres en konkret vurdering i hvert tilfelle og målet er at dette er et supplement som skal bidra til rask tilgang til legemidler for pasienter. Det er RHF-ene som bestemmer om alternative avtaler kan brukes. For enkle avtaler er det Interregionalt fagdirektørmøte, mens for mer kompliserte avtaler skal Beslutningsforum for nye metoder ta stilling til dette.

Sykehusinnkjøp HF, LIS påpekte spesielt at de ønsker starte dialogen om priser og avtaleform så tidlig som mulig i prosessen.

Erik Sagdahl presenterte retningslinje for innføring av nye indikasjoner og nye legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser. Hvordan henger anskaffelser og beslutninger i Nye metoder sammen? Leverandører har tidligere meldt at dette var uklart, og leverandører som er i en konkurranse og de som står utenfor har ulike interesser. Beslutningen i Beslutningsforum for nye metoder 17.12.18 spesifiserte at deltakelse i anbud forutsatte en positiv beslutning i Beslutningsforum for nye metoder før fristens utløp. I kjølvannet av dette kom det mange innspill. Sykehusinnkjøp HF, LIS fikk i november 2019 i oppdrag å oppsummere erfaringene. Etter en innspillsrunde er resultatet en ny retningslinje som beskriver fire scenarier ut fra om et legemiddel er i en anbudskonkurranse og om legemiddelet er likeverdig med andre innenfor aktuelt bruksområde.

Se for øvrig presentasjonen og nettsidene til Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Status for brukermedvirkning i Nye metoder

- Brukermedvirkning i Nye metoder v/ *Sekretariatet for Nye metoder (Karianne Mollan Tvedt)*

Det er nå kommet på plass en brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Øystein Kydland var med på sitt første møte i september 2020. Mandatet ligger på nyemetoder.no [her](#).

Sekretariatet planlegger et webinar med pasient- og brukerorganisasjonene våren 2021 med aktuelle tema som ble etterspurt på møtet høsten 2019.

- Brukerrepresentasjon i metodevurderinger v/ *Statens legemiddelverk (Anette Grøvan)*

Statens legemiddelverk (SLV) har hatt en målsetning om mer systematisk brukermedvirkning. I metodevurderingsarbeidet er målet at brukerne skal få en stemme inn i metodevurderingen. SLV har gjennomført to pilotprosjekter, et på sykehuslegemidler og et for legemidler på blåresept. SLV jobber nå med to metodevurderinger til hvor brukere er med.

Det har blitt sendt ut skjema til pasientorganisasjonene som har bidratt med å finne aktuelle brukere. SLV har mottatt innspill via spørreskjema og har laget en oppsummering som legges ved rapporten.

Erfaringen fra arbeidet er at brukermedvirkning har vært nyttig, men at formatet var krevende. Spørsmålene var vanskelige og det kom opp problemstillinger bl.a. rundt personvern. SLV har et pågående arbeid med å forbedre nettsider og teknisk løsning for innspill, bl.a. med enklere tekster og språk.

Innspill:

Arnfinn AArnes, FFO: FFO må ta et initiativ her for å få dette ut til flere, for eksempel gjennom et seminar sammen med SLV. FFO kan være mer aktiv i forhold til hvordan vi skal gjøre dette for å gjøre det mer nyttig. Se på hvordan dette kan gjøres så vi slipper mange personlige innspill.

Stine Høibak-Nissen, Kreftforeningen: Kreftforeningen vil gjerne bidra, veldig spennende. Innspill er lagt som vedlegg. Hvilke sykdomsgrupper har vært innom hittil?

Anette Grøvan: Til nå har metodevurderingene vært innen øyesykdommer (sjelden tilstand), Parkinson, diabetes og en sjelden sykdom.

- Brukerrepresentasjon i metodevurderinger v/ *Folkehelseinstituttet (Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa)*

Folkehelseinstituttet (FHI) har fått en ny produktportefølje med ny inndeling i ulike typer metodevurderinger som det kan gis oppdrag om og ny måte å involvere både klinikere og brukere.

I etterkant av seminaret i fjor hadde FHI møte med flere brukerorganisasjoner og diskuterte hvordan brukermedvirkning kan ivaretas. FHI har utarbeidet en egen intern retningslinje for brukermedvirkning og har fått mange innspill fra brukerorganisasjonene til dette. FHI har både brukt deltakelse i oppstartsmøter og spørreskjema. Målet er å løfte frem det som er viktig for brukergruppen for den intervensjonen som vurderes.

- Involvere brukere i alle metodevurderinger (der det er mulig)

- Transparent prosess for å identifisere brukere (ikke håndplukke) mail til brukerorganisasjoner med kopi til paraply-organisasjoner
- To tilnærminger (deltakelse i oppstartmøte på fullstendige metodevurderinger + spørreskjema til forenklete- og hurtige metodevurderinger) alle kan kommentere på prosjektplaner etc.
- Synliggjøre brukerperspektivet. Inkludere beskrivelse i rapportene. Få frem utfallsmål.

FHI har også utarbeidet informasjonsmateriell, bl.a. brev, brosjyre, spørreskjema, sjekklister og takkebrev. Dette har vært inspirert av internasjonalt arbeid.

Nå skal FHI implementere brukermedvirkning og de ønsker å evaluere ordningen. Evaluering vil gå på brukere, ansatte og oppdragsgivere.

Innspill:

Stine Høibakk Nissen, Kreftforeningen: Er det samarbeid mellom FHI og SLV på dette området?

Ida Kristin Ørjaseter Elvsaa: Ikke noe formelt samarbeid, men kontakt. Nyttig å samarbeide, så vi skal ta initiativ til det.

Prosjekt

- Midlertidig innføring for å legge til rette for persontilpasset medisin v / Helse Midt-Norge RHF (Gunn Fredriksen)
- Revurdering av behandlingsmetoder v / Helse Midt-Norge RHF (Gunn Fredriksen)

Gunn Fredriksen presenterte to oppdrag som er gitt til RHF-ene fra Helse- og omsorgsdepartementet. De to oppdragene er slått sammen til «det store revurderingsoppdraget» og arbeidet ledes av Helse Midt-Norge RHF. Se presentasjonen for nærmere informasjon.

Status revurderingsoppdraget- Revurdering av kirurgiske metoder og pilotering i Nye metoder: Arbeidet ble satt på vent i mars 2020 grunnet pandemien Covid-19. Planen var å løse det nye oppdraget som en del av dette. Arbeidet er inspirert av et arbeid som er gjort i England og 5 piloter ble valgt ut derfra for å gå videre med her i Norge. For tre av pilotene er det utarbeidet metodevarsler og disse er behandlet i Bestillerforum RHF. Bestillerforum RHF gav oppdrag om metodevurderinger på alle tre. De to andre er det enda ikke utarbeidet metodevarsler på. Det er bevilget 2 Mnok til for å sikre gjennomføring av metodevurderinger med utgangspunkt i de pilotene. Prosjektet hadde et møte i september 2020, men er per nå ikke startet opp igjen.

Nytt oppdrag: 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.

Organiseringen av prosjektet ble presentert. Bl.a. har prosjektet et utvalg av Nye metoders referansegruppe som prosjektets referansegruppe. Se ellers presentasjonen for detaljer.

Spørsmål fra Henriette Jovik, Melanor: Arbeidet er avgrenset til legemidler og tester. Hva med medisinsk utstyr?

Gunn: Medisinsk utstyr det ligger mer under det store revurderingsprosjektet. Dette oppdraget skal se på revurdering som en konsekvens av midlertidig innføring og mot Persontilpasset medisin. Dette i motsetning til det store revurderingsprosjektet som skal ta utgangspunkt i metoder som er i bruk. Det vil allikevel ikke være unaturlig å se for seg at flere av prinsippene som identifiseres i dette prosjektet for legemidler og tester/diagnostik vil være overførbare på medisinsk utstyr.

Prosjektet startet opp 1. oktober 2020 og skal levere sluttrapport i AD-møtet april 2021.

- Verktøystøtte for Nye metoder v/ *Sekretariatet for Nye metoder og prosjektleder Hege Fredhall*

Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder er presentert for Referansegruppen tidligere. Arbeidet ble satt på vent på grunn av koronasituasjonen i mars 2020, men er nå startet opp igjen.

Prosjektleder Hege Fredhall presenterte prosjektet.

Saksbehandlingen i Nye metoder er preget av mye manuell oppfølging og av at informasjon lagres på mange ulike steder. Nettløsningen er teknisk utdatert. Visjonen er å samle all informasjon ett sted. Prosjektet skal utrede alternative løsninger og utarbeide veikart på kort og lang sikt.

Prosjektet jobber med utredning av prosesser og behov og med kartlegging av effekter og gevinster. Det er ønskelig med innspill til gevinster fra medlemmene i referansegruppen.

Organisering av prosjektet blir tema i Bestillerforum RHF i neste møte.

Prosjektet kommer tilbake til Referansegruppen med nærmere informasjon etter hvert og med forespørsler om intervjuer.

Informasjon fra fagdirektør v/ leder av Bestillerforum RHF (Geir Tollåli)

- Hva skjer etter at en metodevurdering er utkvittert og før den kommer opp i Beslutningsforum for nye metoder?

Fagdirektør i Helse Nord RHF, Geir Tollåli, informerte om at det er fagdirektørene i de respektive RHF-ene som er ansvarlige for saksbehandlingen etter at en metodevurdering og tilhørende prisnotat blir oversendt fra Bestillerforum RHF til RHF-ene.

Det er opprettet en egen sekretariatsfunksjon som jobber med saksforberedelser for RHF-ene i forkant av at saker oversendes til Beslutningsforum for nye metoder. Arbeidet til sekretariatetsfunksjonen skjer i tett samarbeid med alle fire RHF-ene. Dette sekretariatet er ut 2020 lokalisert til Helse Nord RHF. Deretter overføres funksjonen til Helse Midt-Norge RHF, samtidig med overføring av lederskapet for Bestillerforum RHF. De fire interregionale fagdirektørene lager likelydende saksnotat med anbefaling til de fire administrerende direktørene som tas opp i Beslutningsforum for nye metoder. Beslutninger som tas er enten «innføres» eller «skal ikke brukes». Det kan også forekomme betinget beslutning.

Beslutninger i Nye metoder skal tas etter prioriteringskriteriene som Stortinget har vedtatt.

Fagdirektørene kan typisk fatte beslutninger i saker hvor den etterspurte dokumentasjonen ikke blir levert inn, eller i saker der et legemiddel ender opp med å ikke få markedsføringstillatelse. Metoden får da en beslutning i det Interregionale fagdirektørmøtet (hvor alle de fire fagdirektørene for RHF-ene er samlet), og Beslutningsforum for nye metoder får kun saken til orientering.

På det Interregionale fagdirektørmøtet behandles også unntakssøknader på gruppenivå. Når en metode er til behandling/vurdering i Nye metoder, skal den ikke brukes. I noen få tilfeller kan det være nødvendig å gi unntak. Gruppeunntak er det Interregionalt fagdirektørmøtet som gjør, mens individuelle unntak gjøres i HF-ene. Gruppeunntak blir publisert på nyemetoder.no - se [her](#) (link).

Det er nå etablert en rutine slik at sekretariatet skal få innkalling / offentlige saksdokumenter / protokoll fra sekretariatet for Interregionalt fagdirektørmøte i saker med tilknytning til Nye metoder (som for eksempel unntakssøknader). Så fort sekretariatet for nye metoder får dette vil de publisere på nyemetoder.no [her](#) (link). Det er i gang et arbeid for å effektivisere rutinene på dette.

Innspill: Stine Høibakk-Nissen, Kreftforeningen: prioriterer åpenhet fra disse møtene håper på fortgang.

Medisinsk utstyr i Nye metoder

- o Orientering v/ *Sekretariatet for Nye metoder (Karianne Mollan Tvedt)*
- o Erfaringer etter 7 år med Nye metoder v/ *Melanor (Henriette Ellefsen Jovik)*

Sekretariatet for nye metoder: Kategorisering i nye metoder, og statistikk. 79 metoder er registrert under kategorien «medisinsk utstyr, diagnostikk og tester», 79 under kategorien «prosedyrer og organisatoriske tiltak». Utfordringer er bl.a. kriterier og informasjon/kunnskap om Nye metoder. I tillegg kan dokumentasjonsgrunnlaget være mangelfullt. Det er behov for å løfte området og se på de veiledende kriteriene som er utviklet.

Melanor ved Tove Ofstad, Henriette Ellefsen Jovik og Anne-Lie Öberg.

Melanor gikk gjennom sine erfaringer med Nye metoder. Se presentasjonen for detaljer.

Det ble stilt spørsmål med hvordan man skal tilpasse legemidler med «companion diagnostics» som kommer. Hvordan følge opp dette? Kan ikke følge opp per legemiddel og markør.

Tid er en utfordring i Nye metoder. Melanor peker på at det tar over to år fra Bestillerforum RHF gir et oppdrag, til leverandører har levert inn dokumentasjonspakke og Folkehelseinstituttet har ferdigstilt rapport og det tas en beslutning. Dette er for lang tid og man risikerer å forsinke tilgang på metoder til pasientene.

Erfaringene som presenteres her understøttes fra en undersøkelse blant Melanor sine medlemmer som viser at utstyrsleverandører opplever at tids- og ressursbruk knyttet til Nye metoder er en stor utfordring. Mange leverandører er positive til metodevurdering og Nye metoder, men etter åtte år oppleves systemet som en flaskehals.

Det er behov for et tydelig rammeverk, men ikke felles system for alle typer utstyr. Melanor mener Nye metoder bør avgrenses til legemidler og peker på at det trengs et eget system for medisinsk utstyr. Det bør utvikles et eget forløp for utstyr med utgangspunkt i regulatoriske forhold. Metodevurdering er ressurskrevende og det må være klare kriterier slik at metodevurderingene gir merverdi og at beslutningene følges opp. Melanor peker på et stort behov for involvering av pasientrepresentasjon for metodevurdering. Viktigheten av tidspunkt for varsling understrekes også, metoder bør ikke varsles for tidlig da det kan foreligge for lite dokumentasjon som fører til at metodevurdering ikke blir bestilt, samtidig må man ikke være for sent ute ift. CE-merking da metoden allerede kan være tatt i bruk.

Oppsummert er Melanor tydelig på utfordringene, de ønsker et godt system og vil gjerne involveres i videreutviklingen av systemet.

Kommentar:

Gunn Fredriksen: Folkehelseinstituttet i har fått i oppdrag å se på hvordan de skal håndtere diagnostiske tester i metodevurderingsarbeidet og ser på det sammen med nettverket for persontilpasset medisin og Revurderings-prosjektet.

Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Sak 053-21 Eventuelt