



Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 9. mars 2018

Kl.: 9.30 - 10.30

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen



Adm. direktører i de Regionale helseforetakene
Linn Merethe Hefte Bæra, observatør fra de Regionale brukerutvalg
Bjørn Guldvog, helsedirektør - observatør
Olav V. Slåttebrekk, ass. helsedirektør - vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de Regionale helseforetakene
Hanne Husom Haukland, med. rådgiver
Anne May Knudsen, kommunikasjonsdirektør
Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-330/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:
Bodø, 6.3.2018

Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 9. mars 2018 – innkalling

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**fredag, den 9. mars 2018 – fra kl. 9.30
på Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen.**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 906 88 713.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Brevet er godkjent elektronisk.

Lars Vorland
adm. direktør

Vedlegg

Møtedato: 9. mars 2018

Arkivnr.:
2014/182-333/012Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHFSted/Dato:
Bodø, 6.3.2018**Sak 32-2018****Godkjenning av innkalling og saksliste**

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 9. mars 2018:

Sak 32-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 33-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. februar 2018	Side	2
Sak 34-2018	FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker - for barn	Side	9
Sak 35-2018	Liposomal irinotekan (Onivyde®) til behandling av metastatisk pankreaskreft	Side	53
Sak 36-2018	Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom	Side	58
Sak 37-2018	Nivolumab (Opdivo®) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere har fått platinabasert behandling	Side	64
Sak 38-2018	Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis	Side	73
Sak 39-2018	Dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, presisering av beslutning i sak 10-2018	Side	78
Sak 40-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt	Side	85
Sak 41-2018	Referatsaker	Side	90
	1. Notat fra Trine B. Haugen, professor i biomedisin, Høgskolen i Oslo og Akershus (oversendt pr. e-post 23. august 2017) ad. Kommentarer til «FreeStyle Libre-systemet for egenmåling av blodsukker: en hurtigmetodevurdering»		
	2. E-post fra generalsekretær Bjørnar Allgot, Diabetesforbundet av 21. juni 2017 med innspill til metodevurderingen av Freestyle Libre		
Sak 42-2018	Eventuelt	Side	100

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
adm. direktør

Møtedato: 9. mars 2018

Arkivnr.:
2014/182-334/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 33-2018

Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. februar 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. februar 2018 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. februar 2018 godkjennes.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. februar 2018



Protokoll - godkjent

Vår ref.:
2014/182-320/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:
Oslo, 9.3.2018

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	26. februar 2018 – kl. 12.00
Møtested:	Helse Sør-Øst RHF's lokaler, Grev Wedels plass 5 - Oslo

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Linn Merethe Hefte Bæra	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (observatør)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	kommunikasjonsdirektør, Helse Nord RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (observatør)
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør

Sak 21-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Sak 21-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 22-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 2. februar 2018 og 12. februar 2018
Sak 23-2018	Vurdering av Petø-metoden for barn og unge med hjerneskode
Sak 24-2018	Pembrolizumab (Keytruda®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi
Sak 25-2018	Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av voksne pasienter med progressivt, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktært overfor radioaktivt jod (RAI)
Sak 26-2018	Olaratumab (Lartruvo®) i kombinasjon med doxorubicin til behandling av avansert bløtvevssarkom
Sak 27-2018	Bezlotoxumab (Zinplava®) til forebygging av tilbakefall av clostridium difficile-infeksjon, presisering av beslutning i sak 103-2017
Sak 28-2018	Behov for ny rutine knyttet til nye pristilbud <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>
Sak 29-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>
Sak 30-2018	Referatsaker 1. E-post fra Frode D. Homb av 29. januar 2018 ad. Innspill fra Sarkomer angående Olaratumab (Lartruvo)
Sak 31-2018	Eventuelt A. Midlertidig endringsavtale for Perjeta til pasienter med metastatisk brystkreft

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med den endringen som kom frem under behandling av saken.

Sak 22-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 2. februar 2018 og 12. februar 2018

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 2. februar 2018 og 12. februar 2018 godkjennes.

Sak 23-2018 Vurdering av Petø-metoden for barn og unge med hjerneskade

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

- A. Det er ikke dokumentert sikker forskjell i effekt mellom Petø-metoden og vanlige behandlingsmetoder for barn og unge med hjerneskade.
- B. Beslutningsforum for nye metoder ber derfor om at:
 - 1. Det legges til rette for å utvikle ny kunnskap og forske på effekt av behandlingstilbud for barn og unge med hjerneskade. Det vil være aktuelt med internasjonalt samarbeid ved gjennomføring av studier.
 - 2. Beslutningsforum for nye metoder viser til *sak 80-2017 Intensive habiliteringsprogram for barn og unge med hjerneskade - presisering, jf. sak 51-2017* (møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. september 2017) om at det skal utvikles nye behandlingstilbud for barn og unge med hjerneskade. Når det gjelder Petø-metoden legges det vekt på at behandlingstilbudene bør ha minst mulig variasjon på kvalitet og tilgjengelighet på tvers av regionene.
 - 3. Inntil videre kan Petø-metoden fortsatt brukes. Når arbeidet skissert under punkt 2 er ferdig, skal det i lys av dette arbeidet gjøres en vurdering av hvilken rolle Petø skal ha i det fremtidige behandlingstilbudet.

Sak 24-2018 Pembrolizumab (Keytruda®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Pembrolizumab (Keytruda®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Sak 25-2018 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av voksne pasienter med progressivt, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktært overfor radioaktivt jod (RAI)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Lenvatinib (Lenvima®) skal ikke nyttes til behandling av voksne pasienter med progressivt, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktært overfor radioaktivt jod (RAI).

Sak 26-2018 Olaratumab (Lartruvo®) i kombinasjon med doxorubicin til behandling av avansert bløtvevssarkom

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Olaratumab (Lartruvo®) i kombinasjon med doxorubicin innføres ikke til behandling av avansert bløtvevssarkom.

Sak 27-2018 Bezlotoxumab (Zinplava®) til forebygging av tilbakefall av clostridium difficile-infeksjon, presisering av beslutning i sak 103-2017

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Bezlotoksumab (Zinplava®)* kan innføres til forebygging av tilbakefall av clostridium difficile-infeksjon til pasienter med høy risiko for tilbakefall av clostridium difficile-infeksjon.
2. *Bezlotoksumab (Zinplava®)* vil være et tillegg til standard antibiotikabehandling for definerte pasientgrupper med minst ett tilbakefall av CDI, og som har en eller flere risikofaktorer i tillegg.

Risikofaktorer i denne sammenhengen er

- alder > 65 år,
- tidligere CDI-episoder,
- nedsatt immunforsvar,
- hypervirulente stammer,
- alvorlig CDI-infeksjon

Sak 28-2018 Behov for ny rutine knyttet til nye pristilbud *Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.*

Beslutning:

1. Aktuelle leverandører gis ikke anledning til å gi et nytt pristilbud, før det pristilbudet som er lagt til grunn i metodevurderingen har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene i de regionale helseforetak om å komme tilbake med en sak som vurderer erfaringene fra modellen i Danmark.

Sak 29-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder pr. 16. februar 2018 tas til orientering.

Sak 30-2018 Referatsaker

Det ble referert fra følgende sak:

1. E-post fra Frode D. Homb av 29. januar 2018 ad. Innspill fra Sarkomer angående Olaratumab (Lartruvo)

Beslutning:

Framlagte sak tas til orientering.

Sak 31-2018 Eventuelt

A. Midlertidig endringsavtale for Perjeta til pasienter med metastatisk brystkreft

Fagdirektør Geir Tollåli i Helse Nord RHF innledet kort og orienterte om behovet for at eksisterende avtale for Perjeta forlenges med en tidsramme ut august 2018 eller inntil en ny avtale kan inngås.

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder ber Sykehusinnkjøp HF om å sørge for at eksisterende avtale for Perjeta forlenges med en tidsramme ut august 2018 eller inntil en ny avtale kan inngås, med de forbedringene som er nevnt under behandling av saken.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber i denne sammenheng om at slike saker fremmes for behandling i god tid før ev. frister går ut for å gi bedre tid til forsvarlig saksbehandling.

Oslo, den 9. mars 2018

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 34-2018

FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker - for barn

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker - for barn* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Flash glukosemåleren - *Freestyle Libre* kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år) med diabetes type 1 og til barn med andre typer diabetes. Dette må gjøres i tråd med de forhandlingene som er gjennomført med firmaet Abbott Norge.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker - for barn*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - FreeStyle Libre systemet for egenmåling av blodsukker – for barn

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år) med diabetes type 1 og til barn med andre typer diabetes. Dette må gjøres i tråd med de forhandlingene som er gjennomført med firmaet Abbott Norge.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum ba den 13.06.2016 Folkehelseinstituttet (FHI) om å gjennomføre en hurtig metodevurdering av FreeStyle Libre og ev. tilsvarende systemer for egenmåling av glukose i vevsvæsken ved diabetes. Bestillerforum RHF presiserte oppdraget den 24.10.2016: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av FreeStyle Libre og eventuelt tilsvarende system for flash glukosemåling. Metodevurderingen ble klarert i Bestillerforum 21.08.2017.

Om metoden og vurderinger av denne

FreeStyle Libre er en type flash glukosemåler (FGM). Dette systemet benytter en sensor for å måle glukosenivået i den subkutane interstitielle væsken, der sensoren leses av trådløst med en egen bærbar avleserenhet. Hensikten er å oppnå bedre kontroll av blodsukkernivået hos personer med type 1 og type 2 diabetes. Til forskjell fra andre målemetoder krever ikke dette systemet fingerstikk for kalibrering, da kalibreringsfunksjonen er integrert i selve teknologien. I tillegg, også ulikt andre metoder, må brukeren selv føre avleseren nær sensoren og skanne denne for å få vite aktuelt glukosenivå. Metoden er altså avhengig av at brukeren eller omsorgspersoner bidrar selv, og i så måte er dette systemet tilsvarende andre metoder for kontinuerlig glukosemonitorering.

Av metodevurderingen går det fram at kunnskapsgrunnlaget er begrenset. Resultatene kan tyde på at bruk av FreeStyle Libre øker pasienttilfredshet og at det reduserer varighet og

hyppighet av hypo- og hyperglykemi-episoder noe. Kvaliteten på de to inkluderte studiene var generelt sett lav, og inkluderte voksne middelaldrende deltakere. Det var små eller ingen forskjeller med hensyn til HbA1c og livskvalitet. Med utgangspunkt i dokumentasjonspakken som var sendt inn av Abbott Norge, er det stor usikkerhet omkring den helseøkonomiske modellen og kvaliteten av innholdet.

Det er for denne metoden forhold knyttet til informasjonssikkerhet og prinsipielle spørsmål knyttet til finansieringsansvaret som ikke har vært tilstrekkelig avklart.

I Barnediabetesregisteret (2016)¹ framkommer det at 2 689 barn (under 18 år) gjennomførte årskontroll for diabetes type 1. I 2016 fikk 393 barn og ungdommer diabetes. 95 % hadde type 1.

Beslutningsforum har tidligere fått kort orientering om metodevurderingen og har den 23.10.2017 i sak 94-2017 besluttet:

1. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjon om status i sak ad. Freestyle Libre til orientering.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene i RHF-ene om å utforme en formell henvendelse til Helse- og omsorgsdepartementet for prinsipielle avklaringer i denne saken.
3. I påvente av en avklaring med Helse- og omsorgsdepartementet, jf. punkt 2, iverksettes det en anbudsprosess knyttet til barn med type 1 diabetes. Det understrekes at informasjonssikkerhet og personvern må ivaretas i en anbudsprosess.

Beslutningsforum fikk en oppdatering om framdrift den 20.11.2017 i sak 106-2017. Det ble sendt en henvendelse til Helse- og omsorgsdepartementet i desember 2017 i tråd med sak 94-2017, punkt to.

Det er en stor interesse for FGM og FreeStyle Libre blant pasienter, fagpersonell og Diabetesforbundet. Diabetesforbundet har kommet med flere innspill, og har sendt inn en rapport fra en nettbasert spørreundersøkelse (selvrapportering) som gjelder denne metoden (vedlegg 6). I følge undersøkelsen er FGM et godt hjelpemiddel for personer med diabetes.

Forhandlinger og mulig anskaffelse.

Sykehusinnkjøp har i tråd med beslutningspunkt tre i sak 94/2017 gjennomført forhandlinger med Abbott Norge (jf. vedlegg 1-5). Sykehusinnkjøp anbefaler at

¹ <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Barnediabetesregisteret/Årsrapport%202016%20BDR.pdf>

Helseøkonomi

Det er ennå usikkerhet knyttet til finansieringsansvar. Per i dag har norske pasienter under 18 år med diabetes type 1 ikke en rettighet til å benytte FreeStyle Libre. Abbott Norge gir uttrykk for at i land der pasienter har en rettighet til å benytte FGM, vil en få bedre pris enn i de landene som ikke gir pasientene en slik rettighet. Forbruksmateriell knyttet til alminnelig selvadministrert blodsuktermåling (f.eks. strips) finansieres over Folketrygden/HELFO.

Pasientanslag har i forhandlingene basert seg på at ca. 1.800 barn skal bruke FreeStyle Libre. Tilbudt pris samsvarer med dagens pris for FreeStyle Libre i sammenlignbare nordiske land som Sverige, Danmark og Finland. Totalt er det gitt [REDACTED] rabatt til spesialisthelsetjenesten sammenlignet med veiledende pris.

Systemet FreeStyle Libre består av to komponenter, avleser og sensor. Sykehusinnkjøp har i den vedlagte saken (jf. vedlegg 1) vist at bruk av Freestyle Libre i en 14-dagersperiode koster [REDACTED] (eks. mva). Årskostnaden per bruker blir da [REDACTED] (inkl. mva). Alle barna vil nok ikke ta dette i bruk, blant annet vil alder spille en rolle og det passer kanskje ikke for alle. Sykehusinnkjøp tok utgangspunkt i at 1 800 barn vil bruke dette, og det vil da koste [REDACTED]. Kostnaden vil øke med cirka 50 % dersom alle barna bruker dette. Sykehusinnkjøp har i den vedlagte saken (vedlegg 1) vist [REDACTED]

[REDACTED] Det koster i en 14-dagersperiode henholdsvis [REDACTED] og [REDACTED] (inkl. mva). Abbotts beregninger må her kommenteres. [REDACTED]

[REDACTED] Brukere av FGM må i tillegg ha eget utstyr til alminnelig selvadministrert blodsuktermåling, som skal brukes f. eks. dersom det oppstår tvil knyttet til FGM-avlesning. Noen kostnader til dette må beregnes. En innføring vil kunne ha samlede helseøkonomiske konsekvenser. Folketrygden vil få lavere kostnader til forbruksmateriell for alminnelig selvadministrert blodsuktermåling.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering og sett til metodevurderingen som gjelder voksne, samt til prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Fagdirektørene mener det ikke er tvil om at metoden bidrar til at mange pasienter får en enklere hverdag, slik Diabetesforbundet understreker. Dette er vanskelig å kvantifisere i helseøkonomiske vurderinger. Fagdirektørene mener at flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn fram til fylte 18 år med diabetes type 1 og til barn med andre typer diabetes. Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, samt prioriteringsmeldingen, innspill/forhandlinger gjennomført av LIS og innspill fra Diabetesforbundet, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Her presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det foreligger en hurtig metodevurdering for voksne, men ikke for barn.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Kunnskapsgrunnlaget er begrenset, men resultatene i metodevurderingen, som kun gjelder voksne, kan tyde på at FreeStyle Libre øker pasienttilfredshet og at metoden kan redusere varighet og hyppighet av hypo- og hyperglykemi-episoder noe.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Det er i tillegg lignende metoder for kontinuerlig glukosemåling (CGM). Det planlegges en felles europeisk metodevurdering for FGM og CGM.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Dette er omtalt i hurtigmetodevurdering for voksne. Det synes ikke å skille seg vesentlig fra alminnelig blodsuktermåling. Generelt sett var kunnskapsgrunnlaget begrenset.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	All den tid finansieringsansvaret er uavklart, er det usikkerhet knyttet til budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten. Sykehusinnkjøp tok utgangspunkt i at 1 800 barn vil bruke dette, og det vil da koste [REDACTED] Kostnaden vil øke med cirka 50 % dersom alle barna bruker dette. Folketrygden vil få reduserte utgifter til forbruksmateriell til alminnelig selvadministrert blodsuktermåling.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ikke aktuelt.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper.

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, for barn fra fram til fylte 18 år med diabetes type 1 og til barn med andre typer diabetes.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Sykehusinnkjøp har gjort rede for hvorfor det her kan gjøres en direkte forhandling, jf. vedlegg 5.

Vedlegg og lenker:

1. Vedlegg 1 Sak/notat fra Sykehusinnkjøp - forhandlinger FreeStyle Libre datert 22.02.2018, unntatt offentlighet
 - Vedlegg 1a – artikkel: Edge et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. BMJ. 2017. Online artikkel: <http://adc.bmj.com/content/archdischild/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530.full.pdf>
 - Vedlegg 1b – artikkel: Bailey et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes technology & therapeutics. 2015; 17. 11.
2. Vedlegg 2 Utkast rammeavtale, unntatt offentlighet
3. Vedlegg 3 Begrunnelse for pristilbudet, unntatt offentlighet
4. Vedlegg 4 Kunder tiltredelser, unntatt offentlighet
5. Vedlegg 5 Begrunnelse for direkte forhandlinger, unntatt offentlighet
6. Vedlegg 6 rapport fra en nettbasert spørreundersøkelse
7. Lenke til metodevurderingen: [A single-technology assessment - FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System](#)



OPEN ACCESS

An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes

Julie Edge,¹ Carlo Acerini,² Fiona Campbell,³ Julian Hamilton-Shield,⁴
 Chris Moudiotis,⁵ Shakeel Rahman,⁶ Tabitha Randell,⁷ Anne Smith,⁸ Nicola Trevelyan⁹

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311530>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Julie Edge, Paediatric Endocrinology and Diabetes, Oxford Children's Hospital, Oxford, OX3 9DU, UK; julie.edge@paediatrics.ox.ac.uk

Received 30 June 2016

Revised 19 December 2016

Accepted 22 December 2016

ABSTRACT

Objective To determine accuracy, safety and acceptability of the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System in the paediatric population.

Design, setting and patients Eighty-nine study participants, aged 4–17 years, with type 1 diabetes were enrolled across 9 diabetes centres in the UK. A factory calibrated sensor was inserted on the back of the upper arm and used for up to 14 days. Sensor glucose measurements were compared with capillary blood glucose (BG) measurements. Sensor results were masked to participants.

Results Clinical accuracy of sensor results versus BG results was demonstrated, with 83.8% of results in zone A and 99.4% of results in zones A and B of the consensus error grid. Overall mean absolute relative difference (MARD) was 13.9%. Sensor accuracy was unaffected by patient factors such as age, body weight, sex, method of insulin administration or time of use (day vs night). Participants were in the target glucose range (3.9–10.0 mmol/L) ~50% of the time (mean 12.1 hours/day), with an average of 2.2 hours/day and 9.5 hours/day in hypoglycaemia and hyperglycaemia, respectively. Sensor application, wear/use of the device and comparison to self-monitoring of blood glucose were rated favourably by most participants/caregivers (84.3–100%). Five device related adverse events were reported across a range of participant ages.

Conclusions Accuracy, safety and user acceptability of the FreeStyle Libre System were demonstrated for the paediatric population. Accuracy of the system was unaffected by subject characteristics, making it suitable for a broad range of children and young people with diabetes.

Trial registration number NCT02388815.

What is already known on this topic?

- Achieving, improving and maintaining optimal glycaemic control in the paediatric population is challenging because of wide glucose variability, including detected and undetected hypoglycaemia and hyperglycaemia.
- Type 1 diabetes exchange data indicate that the majority (>75%) of children/young people with diabetes do not meet International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes/American Diabetes Association guidelines for glycaemic control (glycated haemoglobin <58 mmol/mol (7.5%)).^{37 38}
- Sensor-based glucose monitoring is underused owing to cost and acceptability for children and young people with diabetes.

What this study adds?

- The FreeStyle Libre System is safe and accurate when used by children and young people with diabetes (4–17 years).
- This new sensor-based glucose monitoring technology, requiring no user calibration, was highly acceptable to participants/caregivers. It is anticipated that the system could support enhanced diabetes management.
- Glycaemic variability data for this UK population of 4–17-year-olds show that these children/young people spent on average approximately 50% of the time in euglycaemia.

INTRODUCTION

The benefit of good glycaemic control to complications of diabetes is well recognised and self-monitoring of glucose levels is central to improving and maintaining good glycaemic control.^{1 2} This can be challenging in children and young people due to unpredictable and increased frequency of food intake, variable patterns of physical activity, increased rates of intercurrent illness, and psychological and hormonal challenges of adolescence; all of which can lead to greater glycaemic variability, wider glycaemic excursions and more frequent hypoglycaemia than seen in adults.^{3–5} Currently, self-monitoring of glucose for children and young people involves a fingerprick, four or more times

daily.^{3 6} The burden of self-monitoring of blood glucose (SMBG) for patients is well known, and includes: pain, inconvenience, disturbance for night-time tests and embarrassment.^{7–9}

Continuous glucose monitoring (CGM) overcomes some of the burden of SMBG and provides a continuum of glucose data, including visibility of night-time glucose, rather than the discrete snapshots obtained by SMBG. A recent review of data from randomised controlled trials on CGM use in the paediatric population concluded that CGM use is safe and efficacious.¹⁰ However, CGM use in paediatrics has yielded mixed results on glycaemic control outcomes. Some studies demonstrated

To cite: Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. *Arch Dis Child* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/archdischild-2016-311530

Original article

improved outcomes^{11–17} and associated increased benefit with increased use of CGM.^{16–19} Others showed little difference when comparing outcomes following use of CGM and SMBG; in these the lack of clinical benefit was often attributed to poor adherence to CGM use and reduced sensor wear.^{4 19–22}

CGM is underused in children and young people, perhaps in part due to the lack of compelling evidence of the benefit it may provide. Barriers to CGM use include: sensor insertion on a weekly basis; skin reactions, discomfort/pain at the insertion site; frequent alarms especially at night (often turned off due to alarm fatigue); the need for multiple SMBG tests for calibration; interference with activities; poor sensor-receiver connectivity causing loss of data; high cost and limited reimbursement.^{4 19 23–25} It has been proposed that reducing these barriers could lead to increased uptake of continuous sensing by children and young people.²⁵

The FreeStyle Libre System (Abbott Diabetes Care) used in this study potentially resolves many of the issues that affect adherence with CGM. It provides comprehensive glucose data (similar to CGM systems), increased sensor wear duration (up to 14 days, increasing the time between sensor applications), and has no requirement for fingerprick calibrations. The reader, which displays glucose results after scanning over the small sensor worn on the back of the arm, does not need to be kept close to the sensor and has no automatic alarms (but can alert the user to hypo/hyperglycaemia and pending excursions when detected following a scan). Scanning can be performed as often as is needed, after each scan the reader displays current sensor glucose, a trend arrow and 8-hour glucose history. The sensor automatically stores glucose data every 15 min. Device software can be used to generate summary glucose reports for review by the patient at home or in clinic with their healthcare professional (HCP). These features were not available during the study; the device was masked to participants and HCPs. The system is designed to replace SMBG testing for self-management of diabetes, except during rapidly changing glucose, to confirm hypoglycaemia, or if symptoms do not match system results. This study is the first to report accuracy, safety and acceptability of the FreeStyle Libre System in children and young people. Accuracy of the blood glucose (BG) feature of the system is not under evaluation here; regulatory approval/Conformité Européenne (European Conformity marking of the device confirms this feature meets the required industry standards for performance. At the time of the study, the device was approved for use by adults; it has subsequently been approved for use with children (with supervision from a caregiver).

METHODS

This prospective, single arm study was conducted across nine diabetes centres in the UK.

Study participants

Children and young people aged 4–17 years, with type 1 diabetes (T1D) or type 2 diabetes treated with multiple daily injections (MDI) of insulin or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), and currently testing BG at least two times per day were eligible to participate. Exclusion criteria included: concomitant disease/condition that may compromise patient safety; other labelling prohibitions; currently using a CGM device; and known/suspected allergy to medical grade adhesives. Any potentially eligible patient from the general diabetes population at each study site was invited to participate.

Study design

Participants attended clinic three times. Adverse events (AEs) were reviewed at every participant contact. Visit 1 included a physical examination, FreeStyle Libre device training, sensor insertion and sensor application questionnaire. Participants wore the sensor (on the back of their upper arm) for up to 14 days and were asked to perform four capillary BG tests daily using the BG strip-port on the reader (FreeStyle Optium test strips, Abbott Diabetes Care), each immediately followed by an interstitial fluid (ISF) glucose sensor measurement (data masked to participants) to allow comparison of results between sensor and BG. Visit 2 (days 5, 6, 7 or 8) was a safety monitoring check-up, data was also uploaded. During the final clinic visit (days 12, 13, 14 or 15), the device was unmasked for subjects to experience its full functionality, sensors were removed (and the site inspected for any adverse reactions), data were uploaded and user questionnaires completed. Three sensor lots were used.

Participants were asked to maintain their pre-existing diabetes self-management plan throughout the study.

The study (NCT02388815) was conducted in compliance with the study protocol and International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice. Competent authority (MHRA) and ethics approval was obtained and each participant or their caregiver gave written, informed consent prior to participation in the study.

Statistical analyses

For the primary accuracy end point, it was determined that a minimum sample size of 20 participants was needed to obtain a 95% CI around an estimate of the percentage of results in zone A of the consensus error grid (CEG) of $\pm 5\%$. However, a larger sample size was used in order to compare results to a similar study performed with adult participants.

Sensor values were compared with temporally matched (within ± 5 min) BG values using a number of methods to evaluate overall accuracy of the system: mean absolute relative difference (MARD), median absolute relative difference (median ARD), mean relative difference (MRD), proportion of results within ± 1.1 mmol/L of the BG value for glucose < 5.55 mmol/L and within $\pm 20\%$ of the BG value for glucose ≥ 5.55 mmol/L (hereafter %within1.1/20). Mean absolute difference (MAD) and MARD were used to evaluate accuracy at low and mid to high glucose ranges, respectively. (MARD, median ARD, MRD and MAD are all measures of the average difference between sensor and reference values. MARD and median ARD measure the size but not the direction (higher/lower) of the differences compared with the reference (absolute) as a percentage of the reference value (relative). MAD is similar but just reports the size of the difference (it is not reported as a percentage); this is commonly used to assess accuracy at low glucose levels. MRD measures the size and direction of the difference compared with the reference as a percentage of the reference value.)

CEG analysis, a tool developed to determine clinical accuracy of SMBG systems, was used to quantify the clinical accuracy of the device.²⁶ A grid of different zones defines the clinical significance of any difference between test and reference results, as outlined in figure 1A.

Analysis of variance (ANOVA) and simple linear regression were used to assess whether a range of factors affected sensor accuracy.

Hypoglycaemia/hyperglycaemia alert features were evaluated by assessing concordance of sensor alerts obtained within ± 15 min of BG results in hypoglycaemic (< 3.9 mmol/L) and

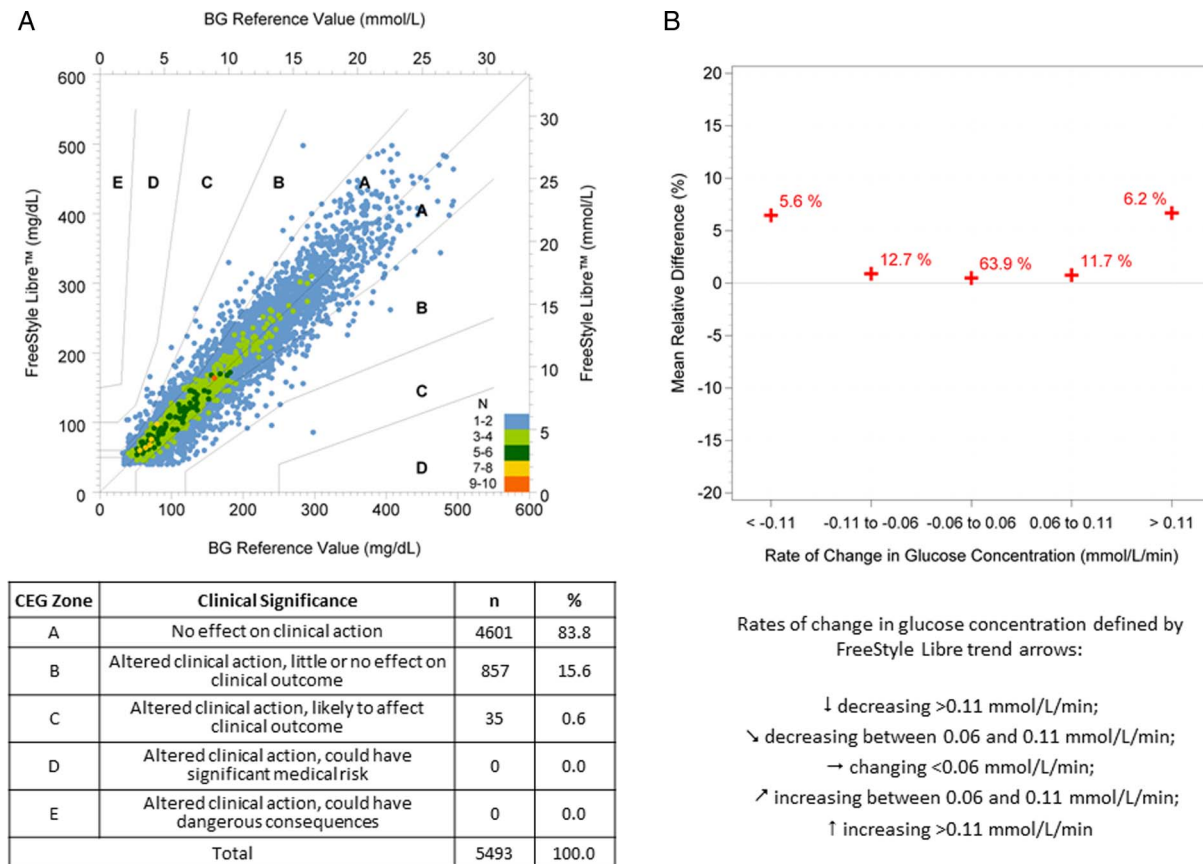


Figure 1 Sensor accuracy: (A) Consensus error grid (CEG) analysis comparing FreeStyle Libre sensor results to capillary blood glucose (BG) results. (B) Mean relative difference (MRD) of sensor results to capillary BG at different rates of change in glucose concentration (percentages show proportion of data at each rate of change).

hyperglycaemic (>13.3 mmol/L) ranges. Rates with pending alerts (ie, those with sensor results within $\pm 10\%$ of the BG threshold) were also determined.

Measures of glycaemic variability were considered as a secondary end point of the study. Time in range (TIR) was defined as glucose results between 3.9 mmol/L and 10.0 mmol/L. A hypoglycaemic/hyperglycaemic excursion was defined as ≥ 2 consecutive results outside the predefined range, corresponding to >15 min.

Safety outcomes were analysed for all participants who enrolled.

All analyses were performed using SAS software, V.9.2 or later (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Missing data have not been imputed in the statistical analysis.

RESULTS

Eighty-nine participants were enrolled in the study, all with T1D; 50.6% were male; 56% used CSII and 44% used MDI; mean age was 10.4 years, with 24 participants aged 4–7 years, 39 aged 8–12 years and 26 aged 13–17 years. Duration of diabetes was 4.0 ± 2.8 (0.3, 12.2) years (mean $\pm$ SD (min, max)) and HbA1c (glycated haemoglobin) was 60 ± 12 (38, 90) mmol/mol (7.6 ± 1.1 (5.6, 10.4) %).

Paired sensor-BG results were not available for 2 participants (1 withdrawal prior to obtaining sensor data, 1 protocol deviation led to no reader BG data); therefore, 87 evaluable participants were included in the accuracy analyses and 88 were included in the glycaemic variability analysis. All 89 participants were included in the safety analyses.

Accuracy performance

For assessment of sensor accuracy against capillary BG there were 5493 paired sensor-BG results. Overall MARD was 13.9%, median ARD was 10.4%, MRD was 1.7% and the % within 1.1/20 was 82.0%. CEG analysis demonstrated 83.8% of results in zone A and 99.4% of results in zones A and B (figure 1A). Sensor results were in good agreement with BG results—Deming regression: slope=1.03, intercept=−0.23 mmol/L, correlation coefficient=0.95. For paired results at lower glucose concentrations, with BG <5.55 mmol/L (n=1468), MAD was 0.75 mmol/L; for paired results at higher glucose concentrations, BG 5.55–10.0 mmol/L (n=2090), MARD was 13.5%; and BG >10.0 mmol/L (n=1935), MARD was 10.6%.

In some sensor systems, a lag is evident between BG and sensor results, such that sensor results are higher than BG results when glucose is decreasing and lower than BG results when glucose is increasing.²⁷ This trend (sensor results higher/lower than BG when glucose is decreasing/increasing) was not evident with the FreeStyle Libre System (figure 1B), demonstrating that there is little ‘lag’ effect.

There were no statistically significant differences in accuracy detected (ANOVA) for sex (p=0.951), method of insulin administration (p=0.640), sensor lot (p=0.135) or daytime versus night-time use (p=0.909), as the percentage of results within CEG zone A were similar for the subgroups. Accuracy was also not significantly influenced by age or body weight—the regression slopes (for percentage within CEG zone A vs participant age and weight) were not significantly different from zero (p=0.133 and p=0.284, respectively).

Original article

The sensor detected hypoglycaemia (when capillary BG <3.9 mmol/L) on 70% (438/622) of occasions, increasing to 84% when pending alerts (sensor results within 10% of the hypoglycaemic threshold) were included. For the 30% of occasions where hypoglycaemia measured in capillary testing was not detected by the sensor, further analysis of those results for clinical significance using the CEG indicates that 164 were in zones A and B (clinically acceptable) and 20 were in zone C (altered clinical action—likely to affect clinical outcome). The sensor detected hyperglycaemia (when BG >13.3 mmol/L) on 85% of occasions, increasing to 94% when pending alerts were included (n=999).

Glycaemic variability

Sensor data collected during the study were used to retrospectively determine glycaemic variability of participants during their time in the study (table 1). Participants were in euglycaemia (3.9–10.0 mmol/L) ~50% of the time; this was the same through day and night, and for both methods of insulin administration. The relationship of TIR to HbA1c is similar for older and younger participants (p=0.229 and 0.297 for slope and intercept, respectively, figure 2). On average, participants spent 2.2 hours/day and 9.6 hours/day in hypoglycaemia (<3.9 mmol/L) and hyperglycaemia (>10.0 mmol/L), respectively. The breakdown of glucose excursions through daytime and night-time periods and for participants using CSII and MDI is shown in table 1.

Comparison of glycaemic variability observed in this study to that reported for other studies is made in the online supplementary material.

User acceptability

Study participants and/or their caregivers rated their experience with the system on a scale of 0 (strongly agree) to 4 (strongly disagree). Statements about sensor application (84.3–92.1%), sensor wear and use (87.2–100%), comparing use to SMBG (85.4–97.5%) and the device itself (68.3–96.3%) were rated favourably (0 or 1) by most respondents. Figure 3 summarises responses by sex, and shows the system was perceived similarly by both sexes.

Safety

One participant had a serious AE that was not related to the study or device (pain and lack of feeling in leg). Five device related AEs were reported in total from five (6%) participants, aged 6, 9, 10, 12 and 15 years: allergic reaction, blister, pink mark/scabbing and abrasion on sensor removal (n=2)—four were mild, one was moderate, all were resolved at study completion.

Site exams performed for all sensor insertions checked for anticipated AEs associated with sensor application or insertion sites—moderate erythema was observed on 11.6% of occasions, mild erythema and pain 13.6% and 4.1%, respectively, and mild instances of bleeding, bruising, itching and oedema were each on <3% of occasions. There were no trends in rate of anticipated AEs, including erythema, with age.

DISCUSSION

This study was the first to evaluate performance and usability of the FreeStyle Libre System in children and has demonstrated good agreement between sensor and BG results. The system is unique among ISF glucose monitoring sensors in that it can be worn for up to 14 days and does not require user calibration. Comparison of accuracy data from this study to

Table 1 Average time in key glycaemic ranges

		Time of day			Insulin administration	
		Overall	Daytime (6:00–22:00)*	Night-time (22:00–6:00)†	CSII	MDI
n (participants)		88	88	87	50	38
Sensor glucose, mmol/L						
Mean (SD)		9.7 (2.0)	9.9 (2.1)	9.2 (2.4)	9.8 (2.0)	9.6 (1.9)
Time in range, hypoglycaemia and hyperglycaemia, hours per day (*per day=16-hour period; †per day=8-hour period)						
3.9–10 mmol/L	mean (SD)	12.1 (3.7)	8.1 (2.6)	4.1 (1.5)	12.1 (3.6)	12.2 (3.8)
	min, max	3.6, 21.0	2.7, 14.3	0.8, 7.7	4.2, 21.0	3.6, 20.0
<3.9 mmol/L	mean (SD)	2.2 (2.2)	1.2 (1.3)	1.0 (1.0)	2.0 (1.6)	2.6 (2.8)
	min, max	0.0, 13.5	0.0, 9.0	0.0, 5.7	0.1, 6.5	0.0, 13.5
<3.0 mmol/L	mean (SD)	0.9 (1.6)	0.4 (0.9)	0.5 (0.7)	0.7 (0.9)	1.3 (2.2)
	min, max	0.0, 10.5	0.0, 7.0	0.0, 4.8	0.0, 3.4	0.0, 10.5
>10.0 mmol/L	mean (SD)	9.6 (4.2)	6.7 (2.9)	2.9 (1.8)	9.9 (4.4)	9.2 (3.9)
	min, max	0.0, 19.5	0.0, 13.1	0.0, 7.2	0.4, 19.5	0.0, 15.4
>13.3 mmol/L	mean (SD)	5.2 (3.4)	3.8 (2.5)	1.5 (1.3)	5.3 (3.5)	5.1 (3.3)
	min, max	0.0, 14.1	0.0, 10.2	0.0, 5.3	0.0, 14.1	0.0, 11.6
Frequency of hypoglycaemic and hyperglycaemic events per day (24 hours)						
<3.9 mmol/L	mean (SD)	1.3 (1.0)	1.0 (0.8)	0.5 (0.4)	1.2 (0.9)	1.4 (1.0)
<3.0 mmol/L	mean (SD)	0.6 (0.8)	0.4 (0.6)	0.3 (0.3)	0.5 (0.4)	0.7 (1.1)
>10.0 mmol/L	mean (SD)	2.6 (0.8)	2.3 (0.7)	0.9 (0.5)	2.7 (0.8)	2.6 (0.8)
>13.3 mmol/L	mean (SD)	1.8 (0.8)	1.5 (0.7)	0.6 (0.4)	1.8 (0.8)	1.8 (0.9)
Overall glucose variability						
SD, mmol/L		4.5 (1.1)	4.5 (1.1)	4.0 (1.1)	4.4 (0.9)	4.6 (1.2)
Coefficient of variation (subject level), %		46.5 (7.8)	45.7 (8.0)	43.6 (9.6)	45.2 (7.7)	48.2 (8.1)

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injection.

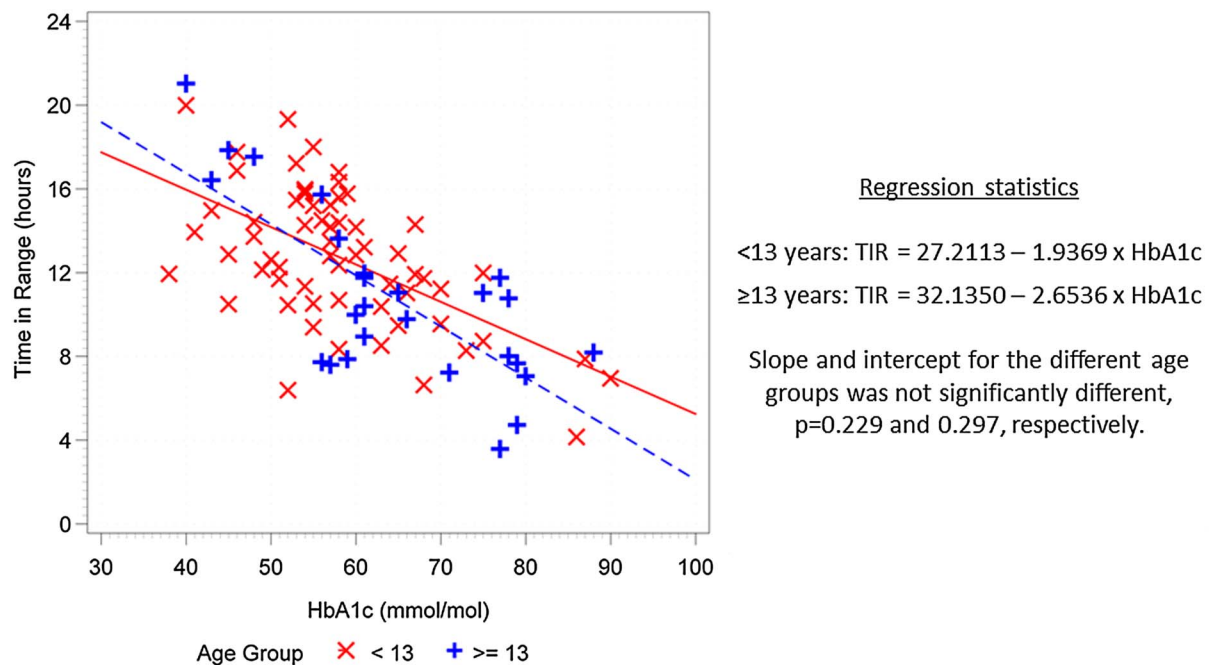


Figure 2 Time in range versus participant glycated haemoglobin (HbA1c).

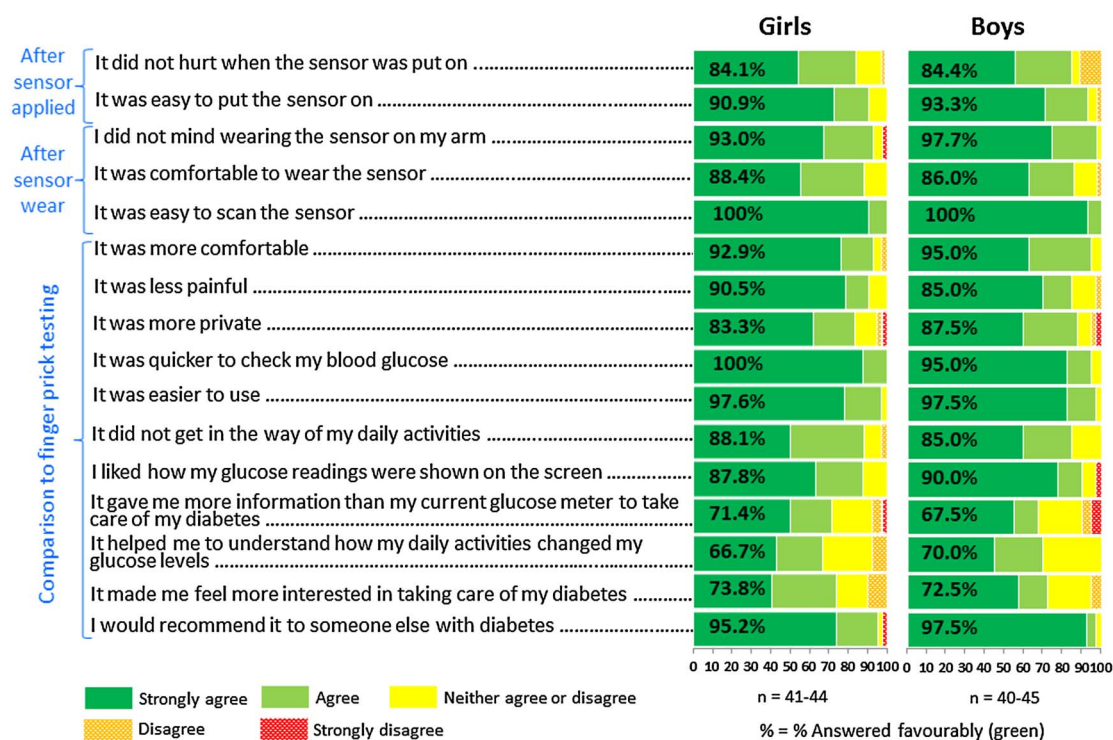


Figure 3 User acceptability with paediatric population (participant and caregiver responses to user questionnaires).

that from other paediatric studies using ISF glucose sensors demonstrated that the factory calibrated system provided similar accuracy to systems requiring daily fingerprick calibrations (table 2). The lack of user calibration eliminates potential variations in sensor systems that may be introduced through errors in BG results used for calibration, calibration at inappropriate times (during rapidly changing glucose), missing calibrations or use of sensor rather than BG values for calibration.³¹⁻³³

Comparison of results from this study to those from a study where adults used the system³⁴ shows: MARD versus capillary BG of 13.9% and 11.4%; percentage in CEG zone A of 83.8% and 86.7%; and percentage in CEG zones A and B of 99.4% and 99.7%, in children and adults, respectively. This trend is similar to that reported for other ISF systems: Dexcom G4 Platinum had MARD versus capillary BG of 15% and 14.0% in children and adults, respectively.^{4 35} Similarly, Dexcom G4 Platinum with software 505 algorithm had MARD versus

Table 2 Comparison of accuracy for factory calibrated and user calibrated sensor systems

Accuracy measure	Factory calibrated	Require daily fingerprick calibrations			
	FreeStyle Libre	Glucoday ²⁸	Medtronic REALTime ^{29 30}	Dexcom G4 Platinum ⁴	Dexcom G4 Platinum with software 505 algorithm ⁴
Mean absolute relative difference, %	13.9	13.9	18.0, 19.0	15	13
Percentage of results in zone A of CEG	83.8	NA	NA, 66.7	80	86
Percentage of results in zones A and B of CEG	99.4	98.6	94.5, 92.3	99	100

CEG, consensus error grid; NA, not available.

capillary BG of 13% and 11.3% in children and adults, respectively.^{4 35}

This study has confirmed that sensor accuracy is robust to patient characteristics such as age, body weight, method of insulin administration and sex. Accuracy of the system along with its robustness to differing patient characteristics, are sufficient to recommend its use to paediatric patients as support in optimising their glycaemic control. The study identified that there were 20/622 occasions where hypoglycaemia measured in capillary testing was not detected by the sensor and CEG analysis identified that there may be altered clinical action based on the sensor result. The product labelling advises patients to use a BG meter to check the sensor result if symptoms do not match the sensor result.

This study, providing the first glucose variability data for a paediatric population in the UK, and others,^{7 13 14 17 21 36} show there is significant opportunity to improve glycaemic control in children and young people with diabetes. Several studies have associated improved outcomes with increased sensor wear.^{16–19} A sensor with a longer wear period, that does not require fingerprick calibration, may support more frequent sensor use, and thus help improve clinical outcomes in children and young people.

SMBG provides single, intermittent results, which may not capture intervals of extreme variability or nocturnal events. In comparison, the system displays the current glucose result, the last 8 hours of glucose data (including night-time results without any disturbance to the child) and trend information when the sensor is scanned—providing significantly more data to guide treatment for this challenging population than routine SMBG.

This study has demonstrated safety and user acceptability of the system. Device related AEs occurred in 6% of participants, the same rate was observed in adults.³⁴ The AEs were reported by participants aged 6–15 years, and thus were not concentrated in a particular age group. Anticipated sensor application/insertion site symptoms (pain, bleeding, bruising, erythema, itching, oedema) were reported in 44% of participants (63% of which were mild in severity), this is similar to the rate observed in adults,³⁴ where 36% of participants experienced skin issues ($p=0.337$). Erythema was the symptom noted most frequently and, as with other anticipated AEs, was not associated with particular age groups. Despite these symptoms, results of the user questionnaires were similar for boys and girls and were largely favourable, culminating in 96.3% of respondents stating they would recommend the system to someone else with diabetes.

A limitation of this study is the single body site used. Additional studies are needed to determine suitability of additional body sites for sensor wear and longer-term studies are needed to evaluate whether this system can provide improved adherence with sensor wear and improved glycaemic outcomes with continued use over time. Exploring alternate reference

methods and more detailed analysis of the glycaemic variability data using subgroups (eg, age) may be of interest.

CONCLUSIONS

This prospective study has clearly demonstrated the accuracy, safety and user acceptability of the FreeStyle Libre System for the paediatric population. Accuracy was unaffected by subject characteristics, making the system potentially suitable for a broad range of children and young people with diabetes. It is anticipated that the provision of comprehensive glucose data for up to 14 days, from a system that is easy to use, with reduced pain and burden for the user since there is no requirement for fingerprick calibration, could support enhanced diabetes management. Further studies are needed to determine whether improved outcomes can be achieved with prolonged use of the system.

Author affiliations

¹Department of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Oxford Children's Hospital, Oxford, UK

²The Weston Centre for Childhood & Adolescent Diabetes and Endocrinology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

³Multi Speciality Out-Patients Department, Leeds Children's Hospital, Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK

⁴Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

⁵Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, UK

⁶Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Harrogate District Hospital, Harrogate, UK

⁷Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

⁸Department of Paediatric Diabetes and Endocrinology, Northampton General Hospital, Northampton, UK

⁹Southampton Children's Hospital, Southampton General Hospital, Southampton, UK

Acknowledgements The authors thank all the patients, caregivers and study staff for their participation and support in the study. The authors also thank Dan Bonnick and Mark Lazarus for their statistical support and Claire Brannan for her technical writing support (all from Abbott Diabetes Care).

Contributors Abbott Diabetes Care planned and funded (including provision of devices) the study described in the article. Prior to initiation of the study, site clinical staff were trained in use of the device by clinical staff from Abbott Diabetes Care. The study was conducted at the following sites: Oxford Children's Hospital, principal investigator: JE, Addenbrooke's Hospital, principal investigator: CA, Leeds Children's Hospital, principal investigator: FC, Bristol Royal Hospital for Children, principal investigator: JH-S, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, principal investigator: CM, Harrogate District Hospital, principal investigator: SR, Nottingham University Hospitals NHS Trust, principal investigator: TR, Northampton General Hospital, principal investigator: AS, Southampton General Hospital, principal investigator: NT. The Paediatric Diabetes and Endocrinology Team, in particular Loraine Bunton and Jane Bowen-Morris, at Oxford Children's Hospital aided in the design of the participant information sheets prior to submission to the ethics board. The NIHR Young Persons' Advisory Group, Liverpool Regional Group, critically reviewed the design and content of participant information sheets prior to submission to the ethics board. Study staff at each site contributed to data collection. The principal investigator at each site contributed to the writing of the original article.

Funding Abbott Diabetes Care.

Competing interests All authors' institutions received financial support from Abbott Diabetes Care to conduct the clinical trial. TR received honoraria/fees for consulting from Abbott Diabetes Care outside of the submitted work. The study sponsor (Abbott Diabetes Care) designed the study protocol in collaboration with the principal investigator and provided all study materials. The sponsor was involved in collecting data and reporting results. The sponsor also gave approval to submit for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and, together with all authors, had final responsibility for the decision to submit for publication.

Ethics approval West Midland, Edgbaston Committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 1994;125:177–88.
- Gregory JW. What are the main research findings during the last 5 years that have changed my clinical practice in diabetes medicine? *Arch Dis Child* 2012;97:436–9.
- Laffel L. Improved accuracy of continuous glucose monitoring systems in pediatric patients with diabetes mellitus: results from two studies. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl 2):S23–33.
- International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence, 2011.
- Hathout E, Lakey J, Shapiro J. Islet transplant: An option for childhood diabetes. *Arch Dis Child* 2003;88:591–4.
- Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D. Overcoming obstacles to behaviour change in diabetes self-management. *Diabetes Educ* 2003;29:303–11.
- Wagner J, Malchoff MD, Abbott G. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:612–19.
- Whittemore R, Jaser S, Chao A, et al. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012;38:562–79.
- Dovc K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr* 2015;83:149–56.
- Bloomgarden DK, Freeman J, DeRobertis E. Early patient and clinician experiences with continuous glucose monitoring. *Diabetes Spectr* 2008;21:128–33.
- Battelino T, Moshe P, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–83.
- Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al., Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;151:388–93.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens. *Diabetes Care* 2008;31:525–7.
- Rasbach LE, Volkening LK, Markowitz JT, et al. Youth and parent measures of self-efficacy for continuous glucose monitoring: Survey psychometric properties. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:327–34.
- The SWITCH study group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in Type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155–62.
- Chase PH, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-Month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:507–15.
- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: The AWeSoMe study group experience. *Acta Diabetol* 2015;52:323–9.
- The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment. *Diabetes Care* 2010;33:17–22.
- Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 Years. *Diabetes Care* 2012;35:204–10.
- T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702–9.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009;10:91–6.
- Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of success, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl 2):S3–13.
- Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000;23:1143–8.
- Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl 1):S11–16.
- Meschi F, Bonfanti R, Rigamonti A, et al. Patients' evaluation of nocturnal hypoglycaemia with GlucoDay continuous glucose monitoring in paediatric patients. *Acta Diabetol* 2010;47:295–300.
- Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:385–90.
- Medtronic Guardian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System User Guide. Ref: 6025254-019_c.
- Garcia A, Hamilton T, Bohnett L, et al. Effect of self-monitoring of blood glucose calibration errors on performance of the Dexcom G4 continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:A47–8.
- Block J. Continuous glucose monitoring: changing diabetes behaviour in real time and retrospectively. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:484–9.
- Klonoff DC. Continuous glucose monitoring—roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005;28:1231–9.
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787–94.
- Dexcom G4 Platinum Continuous Glucose Monitoring System User's Guide. Ref: LBL012528 Rev 03 MT22690.
- Tansey M, Beck R, Ruedy K, et al., Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Persistently high glucose levels in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:93–100.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013;36:2035–7.
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the US: Updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015;38:971–8.



An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes

Julie Edge, Carlo Acerini, Fiona Campbell, Julian Hamilton-Shield, Chris Moudiotis, Shakeel Rahman, Tabitha Randell, Anne Smith and Nicola Trevelyan

Arch Dis Child published online January 30, 2017

Updated information and services can be found at:
<http://adc.bmj.com/content/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530>

These include:

References

This article cites 35 articles, 16 of which you can access for free at:
<http://adc.bmj.com/content/early/2017/01/30/archdischild-2016-311530#BIBL>

Open Access

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Open access](#) (199)

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>



ORIGINAL ARTICLE

The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System

Timothy Bailey, MD, FACE, FACP,¹ Bruce W. Bode, MD, FACE,²
Mark P. Christiansen, MD,³ Leslie J. Klaff, MD,⁴ and Shridhara Alva, PhD⁵

Abstract

Introduction: The purpose of the study was to evaluate the performance and usability of the FreeStyle[®] Libre[™] Flash glucose monitoring system (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) for interstitial glucose results compared with capillary blood glucose results.

Materials and Methods: Seventy-two study participants with type 1 or type 2 diabetes were enrolled by four U.S. clinical sites. A sensor was inserted on the back of each upper arm for up to 14 days. Three factory-only calibrated sensor lots were used in the study. Sensor glucose measurements were compared with capillary blood glucose (BG) results (approximately eight per day) obtained using the BG meter built into the reader (BG reference) and with the YSI analyzer (Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, OH) reference tests at three clinic visits (32 samples per visit). Sensor readings were masked to the participants.

Results: The accuracy of the results was demonstrated against capillary BG reference values, with 86.7% of sensor results within Consensus Error Grid Zone A. The percentage of readings within Consensus Error Grid Zone A on Days 2, 7, and 14 was 88.4%, 89.2%, and 85.2%, respectively. The overall mean absolute relative difference was 11.4%. The mean lag time between sensor and YSI reference values was 4.5 ± 4.8 min. Sensor accuracy was not affected by factors such as body mass index, age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c.

Conclusions: Interstitial glucose measurements with the FreeStyle Libre system were found to be accurate compared with capillary BG reference values, with accuracy remaining stable over 14 days of wear and unaffected by patient characteristics.

Introduction

CAPILLARY AND VENOUS BLOOD GLUCOSE (BG) values are typically used as reference to evaluate the accuracy of in vivo sensor devices.^{1–5} Clinical laboratories use venous samples analyzed using a laboratory analyzer, whereas lay users use capillary BG measurements measured using a glucose meter for the calibration of sensors.^{6–8} Glucose concentrations between the capillary and venous samples differ, and therefore the sample type used for calibration versus

reference measurement may influence the results of an accuracy evaluation.^{9,10} The FreeStyle[®] Libre[™] Flash glucose monitoring system (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), hereafter referred to as the “System,” is an interstitial glucose monitoring system intended to be a replacement for the capillary BG measurement. Therefore, capillary BG may be considered an appropriate comparator in evaluating the performance and accuracy of this factory-only calibrated System. Additionally, capillary BG provides more reference points and represents real-life accuracy during daily patient use.

¹AMCR Institute, Escondido, California.

²Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia.

³Diablo Clinical Research, Walnut Creek, California.

⁴Rainier Clinical Research Center, Renton, Washington.

⁵Clinical Affairs, Abbott Diabetes Care, Alameda, California.

This study is registered with ClinicalTrials.gov with clinical trial registration number NCT02073058.

The System has several features that distinguish it from existing sensor technology. The wired enzyme sensor is calibrated in the factory and therefore requires no user calibration during 14 days of wear. This feature differs from existing sensors, which require multiple fingerstick BG measurements over the life of the sensor for calibration.^{11,12} The entire System's on-body sensor patch worn on the back of the upper arm is disposable after use. The hand-held reader with the built-in FreeStyle Precision BG meter is used to scan the sensor to receive a glucose result along with historic results with a 15-min frequency for up to 8 h. The BG readings on the built-in meter are independent of, and do not influence, sensor readings. The System displays trends and alerts on the Reader but does not have real-time alarms, which may provide a good option for individuals who complain of alarm fatigue.^{11,13}

The objective of this article is to describe the performance and usability of the System by comparing its scanned sensor results with capillary BG values measured using the built-in BG meter. Performance against the venous blood reference is provided for comparison.

Materials and Methods

This prospective, single-arm, clinical study was conducted at four U.S. clinical sites. The protocol and informed consent forms were approved by a central Institutional Review Board, and all subjects provided written informed consent before enrollment in the study.

Study participants inserted and wore the sensor on the back of each upper arm (two sensors total), without any overbandage, for up to 14 days. Three factory-calibrated production sensor lots were used for the study. This number is consistent with the industry practice to demonstrate the performance of reagent systems across multiple production lots.

There were three scheduled in-clinic visits during the 14-day sensor wear period, where venous blood samples were collected every 15 min over an 8-h period for YSI analyzer (Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, OH) reference tests. The first in-clinic visit was between Day 1 and 3, the second in-clinic visit was between Day 4 and 9, and the third in-clinic visit was between Day 10 and 14. Twenty-four (of 144) sensors that were dislodged prior to the second in-clinic visit were replaced; sensors that were dislodged after that time were not replaced.

At least eight capillary BG tests, using the BG meter built into the reader, were required to be performed on each day of the sensor wear, both at home and in the clinic. One strip lot was used to minimize lot-to-lot variation. The preferred testing was upon waking, before each meal, an hour after each meal, and at bedtime. Immediately after each BG test, participants obtained a confirmation of a successful sensor scan. Sensor readings were masked to participants, who were asked to maintain their established diabetes management plan. There was no manipulation of the glucose levels of the subjects except for their normal meal and insulin doses. Capillary BG tests coincided with venous YSI samples drawn during in-clinic visits.

A linear mixed model was used to assess sensitivity and mean absolute relative difference (MARD) between insertion sites, with subject as a random effect and insertion site (left arm, right arm) and lot as fixed effects. The lag between the System sensor and YSI reference was evaluated using

a model that characterizes delay with a time constant.¹⁴ Analyses were carried out using SAS version 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Seventy-two of 75 study participants were included in the evaluation. Three participants exited after Visit 1 (two could not comply with study visits, and one had non-study-related severe hypoglycemia prior to sensor insertion with unknown complications). The subject characteristics of the study participants are provided in Table 1.

The real-time glucose level was available for 99.2% (25,834/26,045) of sensor scans, where complete sensor data were transferred to the reader. In total, 13,195 BG and 12,172 YSI reference results were paired with sensor glucose results. Twenty-eight pairs were excluded because the reference glucose result was beyond the BG system's dynamic range (20–500 mg/dL), and 114 pairs were excluded because the sensor result was beyond the System's dynamic range (40–500 mg/dL). The percentages of results in Zone A of the Consensus and Clarke Error Grids were 86.7% and 85.5%, respectively (Fig. 1). The percentages of sensor results in Zones A and B of the Consensus and Clarke Error Grids were 99.7% and 99.0%, respectively, whereas 86.2% and 82.8% of sensor results were within ± 15 mg/dL or $\pm 20\%$ of BG reference and venous reference, respectively. Continuous glucose error grid analysis (EGA) versus venous reference showed 96.5% (11,232/11,640) of the data categorized as clinically accurate, and a further 2.4% (274/11,640) were classified as benign errors.

The overall MARD was 11.4% for sensor results with capillary BG reference. The overall MARD in the clinic alone for sensors' results with capillary BG reference and with YSI reference was 12.1% and 12%, respectively. A detailed difference analysis against capillary and venous blood reference

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF STUDY PARTICIPANTS

Characteristic	Mean $\pm$ SD	Median	Range
Age (years)	46.4 $\pm$ 15.1	48.5	18–71
Weight			
Pounds	182.2 $\pm$ 42.1	175.8	102.0–299.8
Kilograms	82.6 $\pm$ 19.1	79.7	46.3–136.0
Height			
Inches	67.1 $\pm$ 4.3	66.5	59–81
Meters	1.70 $\pm$ 0.11	1.69	1.50–2.06
Body mass index (kg/m ²)	28.3 $\pm$ 5.3	27.4	18.7–47.2
Years since diagnosis	23.0 $\pm$ 13.1	22.3	2.4–50.6
Total number of injections per day (n = 33 subjects)	4.6 $\pm$ 1.1	4	3–8
HbA1c (%)	7.8 $\pm$ 1.2	7.8	5.5–11.5
Number of BG tests per day	7.4 $\pm$ 1.0	7.7	4.0–9.6

Hemoglobin A1c (HbA1c) levels were measured at the start of the study. The number of tests per day was calculated from the test records on the FreeStyle Libre Reader.

BG, blood glucose.

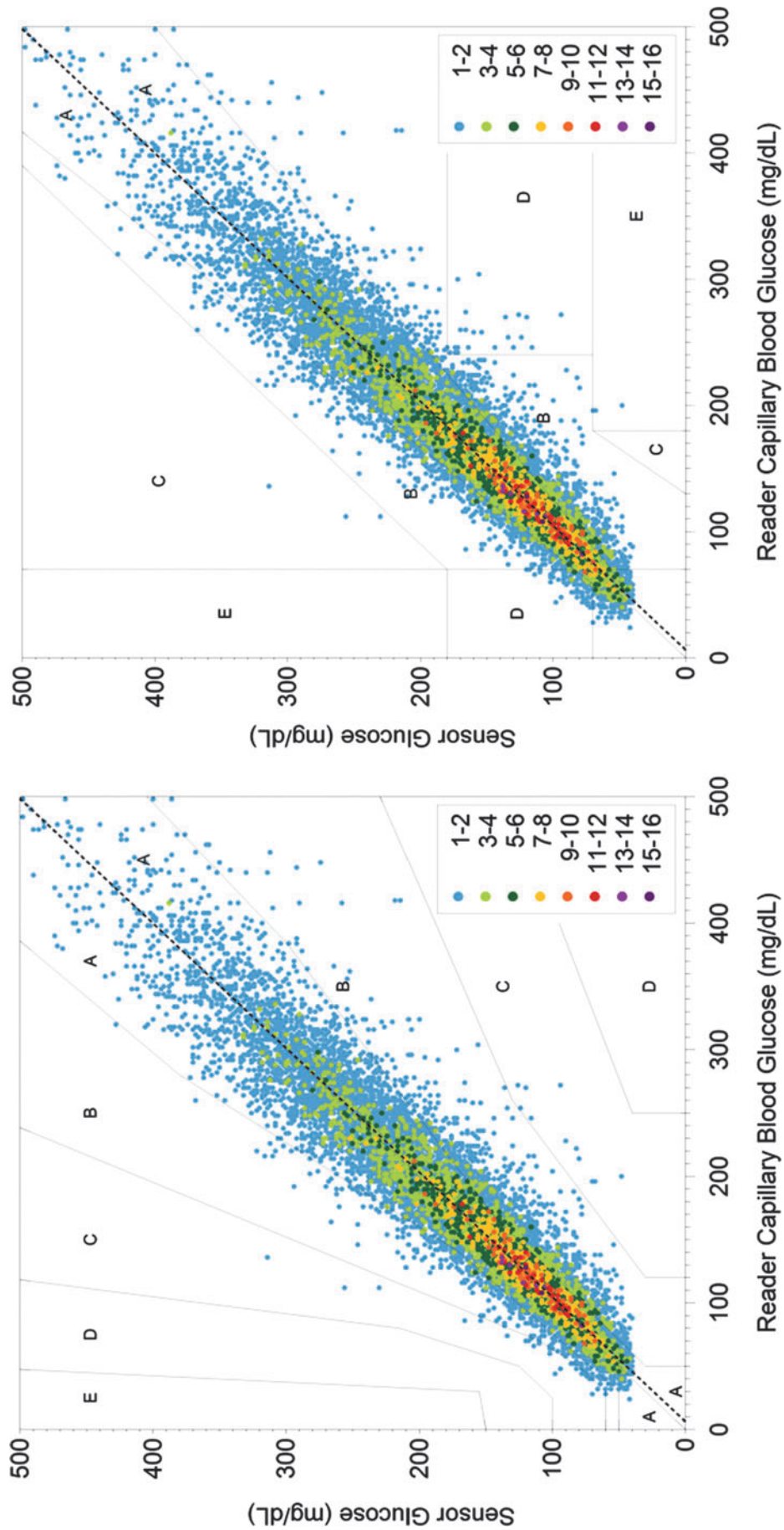


FIG. 1. (Left panel) Consensus and **(right panel)** Clarke Error Grid Analysis comparing the FreeStyle Libre sensor readings with capillary blood glucose reference values using the FreeStyle Precision meter built into the Reader.

TABLE 2. DIFFERENCE ANALYSIS COMPARED WITH CAPILLARY AND VENOUS REFERENCE UNDER VARIOUS CONDITIONS

Reference, glucose range, parameter	Days 1–14			Days 2–14			Day (7 a.m.–11 p.m.)	Night (11 p.m.–7 a.m.)	Without hypoglycemia/rapid change ^a	
	All	Home	Clinic	All	Home	Clinic			All	Clinic
Capillary, BG										
< 100 mg/dL										
MAD (mg/dL)	11.3	11.3	11.8	11.0	11.0	10.6	11.5	10.4	10.3	8.4
n	2,153	1,946	207	1,985	1,813	172	1,787	366	905	97
≥ 100 mg/dL										
MARD (%)	10.7	10.5	11.8	10.2	10.2	10.4	10.8	9.9	10.2	11.1
n	11,042	9,642	1,400	9,987	8,878	1,109	9,717	1,325	9,341	1,236
All										
%	11.4	11.3	12.1	11.0	11.0	10.7	11.5	10.8	10.4	11.0
n	13,195	11,588	1,607	11,972	1,0691	1,281	11,504	1,691	10,246	1,333
Venous, YSI										
< 100 mg/dL										
MAD (mg/dL)	—	—	13.4	—	—	12.6	—	—	—	10.2
n	—	—	1,475	—	—	1,327	—	—	—	620
≥ 100 mg/dL										
MARD (%)	—	—	11.4	—	—	10.3	—	—	—	10.9
n	—	—	10,697	—	—	8,789	—	—	—	9,722
All										
%	—	—	12.0	—	—	11.0	—	—	—	11.0
n	—	—	12,172	—	—	10,116	—	—	—	1,0342

^aExcluding rapidly changing/hypoglycemia (80 mg/dL) and impending hypoglycemia.

BG, blood glucose; MAD, mean absolute difference, MARD, mean absolute relative difference.

is provided in Table 2. The variation in MARD against BG reference for different sensors is shown in Figure 2, with the linear mixed model estimating the between-subjects variance component to be 44% of the total variation. There was no significant difference between left and right arm insertion sites (11.2% and 11.4%; $P=0.5950$).

The System's sensor results were highly correlated to capillary BG. Regression analysis produced a slope of 1.02, an intercept of -6.4 mg/dL, and a correlation coefficient of 0.95 (range, 23–498 mg/dL). The coefficient of variation of sensitivity (as measured by slope) between sensors was 8.5%, 8.6%, and 8.9% for each sensor lot. This variation was

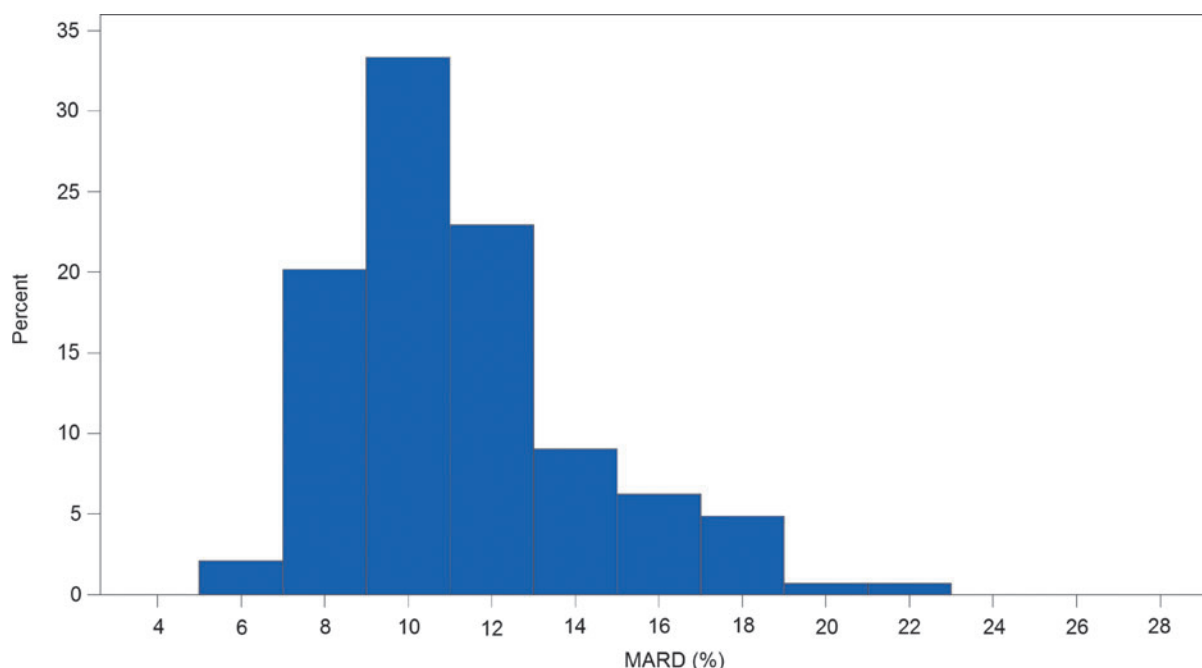


FIG. 2. Histogram of the mean absolute relative difference (MARD) per sensor.

predominantly due to between-sensor variance, with the linear mixed model estimating the between-subjects variance component to be 37% of the total. There were no statistically significant differences in sensor sensitivity (i.e., slope) between insertion sites on either the right or left arm ($P=0.5542$).

Performance of the System was stable across the 14 days of wear after the first day. The percentage of readings within Consensus Error Grid Zone A (BG reference) on Days 2, 7, and 14 was 88.4%, 89.2%, and 85.2%, respectively (Fig. 3), and the MARD on the same days was 11.9%, 10.9%, and 10.8%, respectively.

The mean time to first glucose results was 1 h 1 min ($n=168$), and 100% of sensors were able to provide interstitial glucose results within 1 h 10 min after insertion. The mean lag time between the System sensor and YSI reference was 4.5 ± 4.8 min.

Sensor accuracy was not affected by factors such as body mass index (BMI), age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c, as the percentages of readings within Consensus Error Grid Zone A were similar (Fig. 4).

At Days 1 and 15, study participants completed a questionnaire specific to this study and rated their experience with the System on a scale of 0 (strongly agree) to 4 (strongly disagree) for several subjective categories. On Day 1, the scorecard included seven statements about ease of use, pain compared with fingerstick, adequacy of packaging information, and pain or bleeding when applying the sensor to either arm. On Day 15, the scorecard included nine statements about the sensor relative to comfort of wear, ease of wear, whether the sensor got in the way of daily activities, pain compared with fingerstick, easier than fingerstick, and erythema or edema after removal of sensor from either arm. A score of 0, 1, or 2 was considered a favorable response. On Day 1, favorable ratings were reported by most respondents ($\geq 97.2\%$; $n=72$) for seven of seven subjective statements.

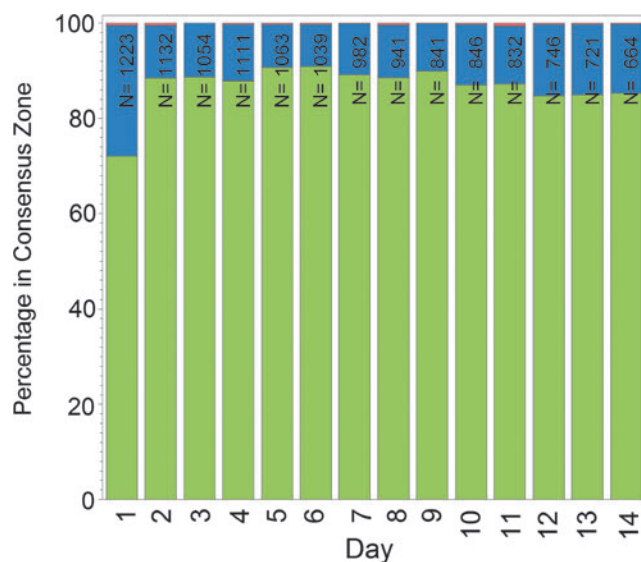


FIG. 3. Stability of accuracy across 14 days of Freestyle Libre sensor wear: Consensus Error Grid Zone A (green), Zone B (blue), and Zone C (red). N is the number of paired sensor and reference data points per day of wear for all sensors used in the study.

Likewise, on Day 15 the majority of respondents ($\geq 94.4\%$; $n=72$) reported favorable ratings for nine of nine subjective statements.

In total, 98.6% (142/144; both arms of 72 respondents) of responses were favorable ratings of ≤ 2 for the statement “The amount of pain I felt when applying the Sensor was acceptable.” A favorable response of ≤ 2 was also reported by 99.3% (143/144) of responses for statement “The amount of bleeding I experienced when applying the Sensor was acceptable.”

There were no unexpected adverse device effects reported during the clinical study. One participant had a serious adverse event (severe hypoglycemia prior to sensor insertion) not related to the study or device. Skin issues observed in 202 site exams of 72 study participants were as follows: moderate to severe itching 0.5% of the time, moderate erythema 4.0% of the time, and 98.6% of the insertions had a pain rating of ≤ 2 . Rate of mild incidences was $< 9\%$ for any individual category of skin issues mentioned above, including edema, rash, induration, bruising, bleeding, and others.

Discussion

This study evaluated the performance and usability of the FreeStyle Libre system. Study results showed agreement between the System’s sensor readings and capillary BG and venous reference. The capillary BG reference provided a wider distribution of glucose results and covered up to 14 days of wear. Therefore, capillary BG was used as the primary comparator for the System’s performance evaluation. Capillary BG reference provides more reference points and represents real-life accuracy during daily patient use. One strip lot was used as the capillary BG reference across all clinical sites and sensor lots so there were adequate data to determine variation between sensor lots and sites without confounding results with multiple strip lots.

The System is unique among existing interstitial glucose monitoring technologies in that the wired enzyme factory-only calibrated sensor has wear time of up to 14 days without additional calibration. This lack of reliance on an external BG monitor for calibration is a potential advantage as errors in BG meters could potentially lead to glucose monitoring system errors. Sensors requiring routine user calibration several times daily can be affected by glucose instability, such as observed postprandially.¹⁵ Sensor delays or lag between interstitial readings and venous or capillary readings have also been shown to vary among sensors,¹⁶ with newer-generation sensors demonstrating less lag time.^{15,17,18}

Differences among interstitial,^{14,19,20} capillary, and venous readings must also be considered when comparing accuracy outcomes.^{9,10,21–23} Sources contributing to differences between capillary BG versus venous YSI readings include the amount of blood used for testing, delays in analysis from the time of sampling, and differences in the composition of the blood samples.^{9,10}

Collectively, these differences limit the direct comparison of accuracy outcomes among sensor technologies. Therefore, the present study was compared with reported outcomes with similar wired enzyme technology, factory-calibrated sensors, and those reporting accuracy outcomes using Consensus EGA. In a study of 55 subjects who wore a wired enzyme,

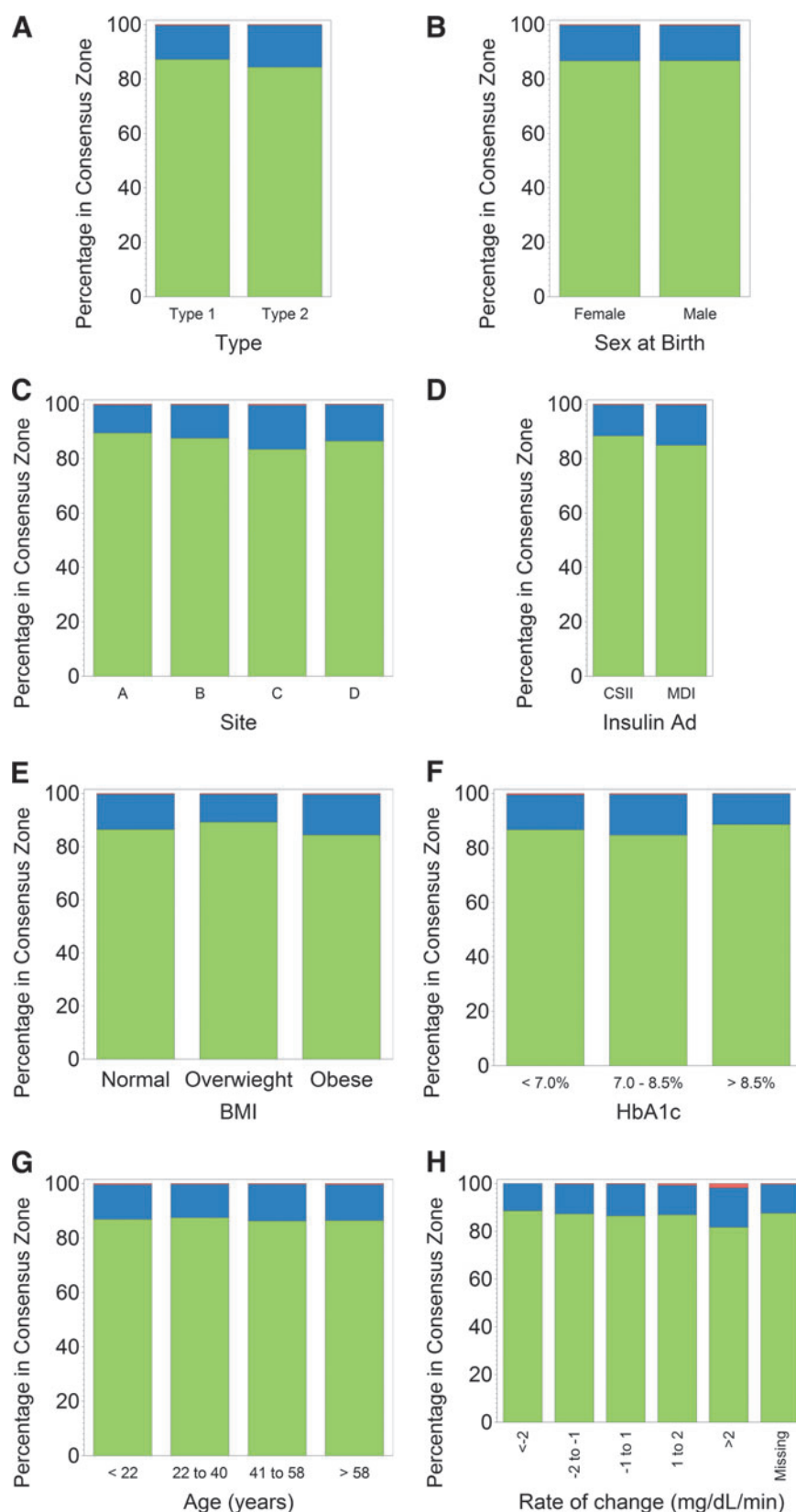


FIG. 4. Accuracy of the FreeStyle Libre sensor as a function of various factors or patient characteristics: **(A)** diabetes type, **(B)** sex, **(C)** insertion site, **(D)** insulin administration (Insulin Ad) (continuous subcutaneous insulin infusion [CSII] or multiple daily insulin injections [MDI]), **(E)** body mass index (BMI), **(F)** hemoglobin A1c (HbA1c), **(G)** age, and **(H)** rate of change. Consensus Error Grid zones were Zone A (green), Zone B (blue), and Zone C (red).

factory-calibrated sensor for up to 14 days, results demonstrated MARD of 12.2%, with 88.0% of sensor readings within Zone A of Consensus EGA and minimal change in sensor sensitivity over the 14-day wear time.²⁴ Similarly, another study evaluating the feasibility of a factory-calibrated

sensor using wired enzyme technology for 5 days demonstrated a MARD of 13.4%, and 83.5% of readings were within Zone A of Consensus EGA.²⁵ Results from those published studies were consistent with the outcomes in the present study. Accuracy of the System was similar across 14 days of sensor

wear with the exception of the first day of wear, which had the lowest accuracy (Consensus EGA showed 72.0% in Zone A for Day 1 compared with 88.4% in Zone A for Day 2). This may be due in part to the body's natural inflammatory response to sensor insertion, which has been shown to affect glucose concentration in interstitial fluid.²⁶

In the present study, the System's sensor did not show any marked differences in accuracy outcomes relative to BMI, age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or hemoglobin A1c. In comparison, the accuracy (Clarke EGA) of the FreeStyle Navigator[®] sensor (Abbott Diabetes Care), which used a sensor with the same wired enzyme technology, as reported by Weinstein et al.,²⁷ did not differ as a function of age, sex, ethnicity, years since diagnosis of diabetes, or sensors worn on either the arm or abdomen but differed depending on the subject's BMI. The percentage of readings in Zone A (Clarke EGA) for participants who had a BMI of <25 kg/m² was 78.8% compared with 84.4% for participants with a BMI of >30 kg/m², which the authors suggested could have been attributed to differences in blood flow relative to subcutaneous adipose tissue thickness. The present study with the System included a broad range of BMI (18.7–47.2 kg/m²), which did not affect the sensor accuracy. Placement of the System's sensor was on both arms for each subject, and future studies could evaluate the effects of sensor accuracy in different locations on the body.

These results have clinical implications for individuals with diabetes and for the clinicians who treat them. Several randomized controlled studies have revealed better hemoglobin A1c outcomes associated with the frequency of sensor wear.^{28–32} Thus, a sensor with a longer wear period that does not require fingerstick calibration with its associated burden and pain may support more frequent sensor use with improved glycemic outcomes. This system with no additional fingerstick may also benefit groups that have demonstrated poor adoption of persistent sensor use.

The System's sensor provides a broader interval and volume of measurements, including day and night readings, which can be used to evaluate glucose patterns and trends. In comparison, capillary BG readings provide single, intermittent measurements, which may not capture intervals of extreme variability or nocturnal events. In a recent study, it was demonstrated that the use of continuous glucose monitoring with or without alarms reduces time spent outside glucose targets compared with self-monitoring of BG.¹³ The System provides the user with the current glucose result, glucose pattern, and trend information on the display of the hand-held reader when the sensor is scanned. This type of monitoring system may benefit individuals who have ceased sensor use due to alarm fatigue, becoming overwhelmed by alarms.¹¹ Limitations of the current study are single body site used for data collection, limited venous reference data over the 14-day wear due to practical limitation of obtaining blood, and a limited number of sensor lots used in the study. Further research is needed to evaluate whether the System could provide additional benefits such as improvement in glycemic outcomes with continued use over time, as well as improved compliance with sensor wear.

Conclusions

In this prospective study, the performance of the factor-only calibrated FreeStyle Libre Flash glucose monitoring

system was demonstrated by the accuracy of sensor readings and the stability of accurate readings over 14 days of use. The accuracy of the System was unaffected by subject characteristics, making it suitable for a broad range of individuals. Under normal conditions, the System provides an easy to use and comfortable sensor wear experience for up to 14 days without the need for fingerstick measurements. It is anticipated that the provision of comprehensive glucose data for up to 14 days with reduced pain and burden for the end user will support enhanced diabetes management.

Acknowledgments

The authors thank Joe Bugler for his critical review of the manuscript and Zoe K. Welsh for graphical and statistical support. Suzie Webster (ConsignMed, Inc.) provided medical writing and editorial assistance. Funding for this study was provided by Abbott Diabetes Care.

Author Disclosure Statement

S.A. is an employee of Abbott Diabetes Care. M.P.C., L.J.K., T.B., and B.W.B. were the study investigators and declare that no competing financial interests exist.

References

1. Freckmann G, Pleus S, Link M, Zshornack E, Klotzer H, Haug C: Performance evaluation of three continuous glucose monitoring systems: comparison of six sensors per subject in parallel. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:842–853.
2. Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, Sachsenheimer D, Borchert M, Yap A, Forst T: Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices. *Curr Med Res Opin* 2012;28:525–531.
3. Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Link M, Haug C: Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:113–122.
4. Klaff LJ, Brazg R, Hughes K, Tideman AM, Schachner HC, Stenger P, Pardo S, Dunne N, Parkes JL: Accuracy evaluation of Contour Next compared with five blood glucose monitoring systems across a wide range of blood glucose concentrations occurring in a clinical research setting. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:8–15.
5. Thomas LE, Kane MP, Bakst G, Busch RS, Hamilton RA, Abelson JM: A glucose meter accuracy and precision comparison: the FreeStyle Flash versus the Accu-Chek Advantage, Accu-Chek Compact Plus, Ascensia Contour, and the BD Logic. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:102–110.
6. Damiano E, El-Khatib F, Zheng H, Nathan D, Russell S: A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2013;36:251–259.
7. Damiano E, McKeon K, El-Khatib F, Zheng H, Nathan D, Russell S: A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:699–708.
8. Matuleviciene V, Joseph J, Andelin M, Hirsch I, Attvall S, Pivodic A, Dahlqvist, Klonoff D, Haraldsson B, Lind M: A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Dexcom G4 sensor (Dexcom G4 system) and Enlite sensor (Guardian REAL-Time system) tested simultaneously in ambulatory patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:759–767.

9. Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M: Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001;307:187–192.
10. Tonyushkina K, Nichols JH: Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:971–980.
11. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. “Turn it off!”: diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:789–794.
12. Rossetti P, Bondia J, Vehí J, Fanelli CG: Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices. *Sensors (Basel)* 2010;10:10936–10952.
13. New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G: Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med* 2015;32:609–617.
14. Rebrin K, Sheppard NF Jr, Steil GM: Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1087–1098.
15. Castle JR, Ward WK: Amperometric glucose sensors: sources of error and potential benefit of redundancy. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:221–225.
16. Mazze RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P, Racchini J: Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther* 2009;11:11–18.
17. Bailey T, Zisser H, Chang A: New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:749–755.
18. Michaud C, Cengiz E, Tamborlane WV, Carria LR, Weinzier SA: Warming up to sensors: does site warming improve continuous glucose monitoring performance? [abstract]. *Diabetes* 2014;63(Suppl 1):870-P.
19. Cengiz E, Tamborlane VW: A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl 1):S-11–S-16.
20. Lodwig V, Heinemann L; Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring with glucose assessment criteria. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:572–586.
21. Kempe K, Price D, Ellison J, Marhoul J, Morrow L, Win K, Kuschma K, Hompesch M: Capillary and venous blood glucose concentrations measured during intravenous insulin and glucose infusion: a comparison of steady and dynamic states. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:669–674.
22. Colaguri S, Sandbaek A, Carstensen B, Christensen J, Glumert C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K: Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 2003;20:953–956.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute: Glucose Monitoring in Settings Without Laboratory Support; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document AST4-A2 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
24. Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP: Continuous glucose monitoring in the subcutaneous tissue over a 14-day sensor wear period. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1210–1219.
25. Hoss U, Budiman ES, Liu H, Christiansen MP: Feasibility of factory calibration for subcutaneous glucose sensors in subjects with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:89–94.
26. Ward KW: A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:768–777.
27. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser A, McGarraugh GV: Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2007;30:1125–1130.
28. JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group: The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383.
29. Danne T, de Valk HW, Kracht KW, Geldmacher R, Sölter L, von dem Berge W, Welsh ZK, Bugler JR, Lange K, Kordonouri O: Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self-management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. *Diabetologia* 2009;52:1496–1503.
30. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA: Sensor-augmented insulin pump therapy: Results of the first randomized treat-to-target study STAR-1. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–383.
31. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311–320. Erratum in *N Engl J Med* 2010;363:1092.
32. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J: Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800.

Address correspondence to:
Shridhara Alva, PhD
Clinical Affairs
Abbott Diabetes Care
1360 South Loop Road
Alameda, CA 94502

E-mail: Shridhara.alva@abbott.com

Februar 2018

***Rapport fra
nettbasert spørreundersøkelse om
bruken av Flash Glukosemåleren
Freestyle Libre som metode for
egentesting av glukosenivå i vev***

Vilde Olsson, doktorgradsstipendiat UiO

Linda Markham, helseøkonom og politisk rådgiver i

Diabetesforbundet

diabetesforbundet

Innhold

Oppsummering/Hovedfunn	3
Bakgrunn	3
Informasjon om Freestyle Libre	4
Kunnskapsbasert praksis i helsetjenesten.....	5
Hensikten med undersøkelsen	5
Organisering av undersøkelsen	5
Utarbeidelse av spørsmålene og gjennomføring av undersøkelsen	5
Evaluering av data	6
Resultater	7
Resultater på alder, kjønn, diabetes og helseregion.....	7
Bruken av FL og blod/vevsglukose målinger	9
Påstander om FL	13
Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel	15
Glukosekontroll	15
Informasjon om de som har sluttet med FL	17
Appendiks	18
Om forfatterne	18
Takk til	18
Supplementære figurer	19
Oversikt over figurer	21
Referanseliste	22

Oppsummering/Hovedfunn

I perioden 19.–22. januar 2018 gjennomførte Diabetesforbundet en nettbasert spørreundersøkelse for å kartlegge erfaringer ved bruken av flash glukosemåleren Freestyle Libre, heretter forkortet til FL. Hovedfokus for undersøkelsen var å kartlegge opplevde fordeler og ulemper ved FL, samt endringer i egenbehandling og hverdagen med diabetes ved bruk av dette behandlingshjelpemiddelet. I løpet av de fire dagene spørreundersøkelsen var åpen, mottok vi 527 besvarer fra personer som bruker FL selv eller er foreldre til barn som bruker FL. Denne rapporten oppsummerer de viktigste resultatene.

Det kommer tydelig fram i denne undersøkelsen at FL er et godt hjelpemiddel for personer med diabetes. Respondentene melder om mindre vonde fingertupper, at FL gjør det mulig med hyppige målinger av vevsglukose, og at trendpilene som indikerer endringer i vevsglukosenivå, har stor betydning. Flertallet av respondentene melder at de har fått bedre glukosekontroll etter oppstart med FL; det rapporteres både om færre hendelser med lavt og høyt blodsukker, samt reduksjon i HbA1c.

Bakgrunn

Diabetes mellitus er et økende helseproblem både i Norge og ellers i verden. I Norge har rundt 4,7 prosent av befolkningen kjent diabetes – eller om lag hver 20. nordmann. Av disse har cirka 28.000 type 1 og 216.000 diabetes type 2 [1, 2]. Diabetes forårsakes av manglende produksjon av hormonet insulin (diabetes type 1) og/eller manglende respons på insulinet (diabetes type 2). En langsomt utviklende diabetes type 1 kalles LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) [3].

Behandling av diabetes består av en rekke tiltak der pasienten selv har en aktiv rolle. For personer med insulinavhengig diabetes er matinntak, blodglukosenivå, mengde insulin, aktivitet, daglige situasjoner og andre handlinger viktig for håndteringen av sykdommen. Måling av blod-/vevsglukose er essensielt i diabetesbehandlingen, og studier viser at glykemisk kontroll økes ved flere daglige blodglukosemålinger [4]. Opplæring og tett samarbeid med helsepersonell er også viktig i diabetesbehandlingen og skal sørge for at hver og en av diabetespasientene er rustet til å ta gode avgjørelser i hverdagen.

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes fremhever viktigheten av hyppige målinger av glukosenivå for en god diabetesbehandling:

«Kunnskap og oppdaterte opplysninger om blodglukosenivået er en forutsetning for god blodsukkerregulering ved diabetes type 1, særlig etter at all egenproduksjon av insulin har opphørt. Kunnskap om blodglukose i ulike situasjoner er informasjon som kan gi grunnlag for hensiktsmessig

adferd med hensyn til insulindosering, inntak av karbohydrater, trening, bilkjøring og andre gjøremål» [4].

Retningslinjene nevner også eksempler på situasjoner der det er spesielt viktig å måle blodglukosenivå for personer med diabetes type 1 og personer med diabetes type 2 som bruker hurtigvirkende insulin. *«justering av insulindosene ved multiinjeksjonsbehandling og insulinpumpebehandling (før og 2 timer etter måltid)», «ved uklare symptomer som kan skyldes blodsukkersvingninger (føling)», «ved uregelmessig livsførsel som for eksempel ved reiser» og «ved hypoglykemi» er eksempler på slike situasjoner [4].*

Godt regulert blodsukker minsker risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner – blant annet hjertekarsykdommer, nevropati og retinopati. Diabetes utgjør også en økonomisk belastning for både helsevesenet og den enkelte, og dette økes med eventuelle komplikasjoner [5]. Enkelte studier indikerer også at personer med velregulert diabetes har økt livskvalitet [6].

På det norske markedet finnes det i dag tre måter å måle blod og vevsglukose:

- Fingerstikkmetoden for måling av blodglukose: Glukosenivået i blod måles ved å tilføre en bloddråpe på en strips, som leses av ved hjelp av et blodsukkerapparat.
- Kontinuerlig glukose måler (CGM): Glukosenivået i vev måles kontinuerlig og sendes direkte til en mottaker der vevsglukosenivået vises. Denne metoden gir mulighet for øyeblikkelige alarmer ved hendelser med høyt eller lavt vevsglukosenivå. CGM trenger kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetoden cirka to ganger i døgnet.
- Flash Glukosemåler (FGM): Vevsglukose måles som ved CGM, men trenger manuell avlesning. Metoden behøver ikke kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetoden. FL er eneste hjelpemiddel på markedet med denne teknologien. Se avsnittet under for mer informasjon om FL.

Informasjon om Freestyle Libre

FL er en flash glukosemåler som måler glukosenivået i den interstitielle (vevs-) vesken ved hjelp av en liten sensortråd som sitter under huden, koblet til en liten sender som sitter klistret fast på huden. Vevsglukosenivået leses av ved hjelp av en avleser som skannes over senderen og mottar trådløs informasjon om vevsglukosen. Senderen måler vevsglukosen kontinuerlig og lagrer glukosemålingene over tid. Avleseren må manuelt føres til sensoren for avlesing av glukosenivået, avleseren oppdateres med nåværende glukosenivå, glukosenivå de siste åtte timene og trendpiler som viser endringer i glukosenivået – om blodsukkeret er på vei opp eller ned, eller om det er stabilt. Som eneste sensor på markedet er det ikke nødvendig med kalibrering ved hjelp av fingerstikkmetode ved bruk av FL.

FL tilgjengelig i Norge, men må betales fullt ut av brukeren, da dette utstyret per dags dato ikke refunderes gjennom folketrygden eller spesialisthelsetjenesten.

Kunnskapsbasert praksis i helsetjenesten

Norge bruker kunnskapsbasert praksis for å forberede kvaliteten på tjenester i helsevesenet.

«Kunnskapsbasert praksis innebærer at fagutøvere bruker ulike kunnskapskilder i praksis.» Kunnskapskildene som brukes, er forskningsbasert kunnskap, erfaringer fra praksis og pasientens kunnskap og behov [7].

FL har vært tilgjengelig i Norge siden 2014, men til tross for dette finnes det lite informasjon om bruken av dette hjelpemiddelet blant diabetespasienter i Norge.

Forskningsbasert kunnskap om FL har nylig blitt lagt fram i en rapport fra Folkehelseinstituttet [8], der man har gjennomgått og oppsummert studier fra andre europeiske land. Det finnes lite dokumenterte brukererfaringer og preferanser ved bruk av FL, noe som også ble påpekt i rapporten fra Folkehelseinstituttet.



Figur: Oversikt over kunnskapskildene i «Kunnskapsbasert praktisk». Figur hentet fra [7].

Hensikten med undersøkelsen

Denne undersøkelsen har som formål å bidra med brukerkunnskap og brukerpreferanser for å gi et bedre kunnskapsgrunnlag om bruken av FL. Undersøkelsen forsøker å kartlegge brukernes egne erfaringer, preferanser og behov ved bruk av flash glukosemåleren FL – og hvilken innvirkning denne målemetoden har i hverdagen for personer med diabetes type 1 og LADA i Norge. Det var naturlig å avgrense undersøkelsen til personer med diabetes type 1 og LADA, da disse gruppene opplever kraftigere svingninger i blodsukker. Det er også vår oppfatning at det er disse gruppene som i størst grad bruker FL.

Organisering av undersøkelsen

Utarbeidelse av spørsmålene og gjennomføring av undersøkelsen

Spørsmålene til undersøkelsen ble utarbeidet av Linda Markham og Vilde Olsson i samarbeid med Nina Rye, Nina Skille og Bjørnar Allgot. Alle tre har diabetes type 1, og de har i tillegg til utvikling av undersøkelsen bidratt med brukererfaring i egenbehandling. Evaluering og digital utforming er gjort av Netigate, ved Merete Medle og Rolf Henrik Lønnevig.

Undersøkelsen ble gjort tilgjengelig 19. januar 2018, og ble promotert på Diabetesforbundet sin hjemmeside (diabetes.no) og Facebook-side. Her ble det gitt informasjon om formålet med undersøkelsen og hvilken målgruppe den rettet seg mot, sammen med en lenke til selve spørreundersøkelsen.

I perioden som spørreundersøkelsen lå ute på diabetes.no, var 4997 unike brukere innom nettsiden. I underkant av 72 prosent av disse var kvinner, og de fleste var alderen 25–34 år. Dette samsvarer med det som er gjennomsnittet for trafikk og demografi for diabetes.no.

Diabetesforbundets Facebook-side har i underkant av 32.000 sidelikes. Daglige sidevisninger (oppsøkte visninger) ligger gjennomsnittlig på rundt 200. Rekkevidde på innlegg anslås å være mellom 5000 og 200.000. Vi har ikke informasjon om den spesifikke Facebook-posten om spørreundersøkelsen, men vi antar at private delinger og oppfordringer til deltakelse gjennom Facebook er noe av grunnen til det høye antallet respondenter.

Da respondentene gjennomførte undersøkelsen på eget initiativ, representerer ikke besvarelsene et tilfeldig utvalg av personer som bruker FL i Norge. Vi ser det sannsynlig at personer med spesiell interesse for temaet står for mange av besvarelsene.

Evaluering av data

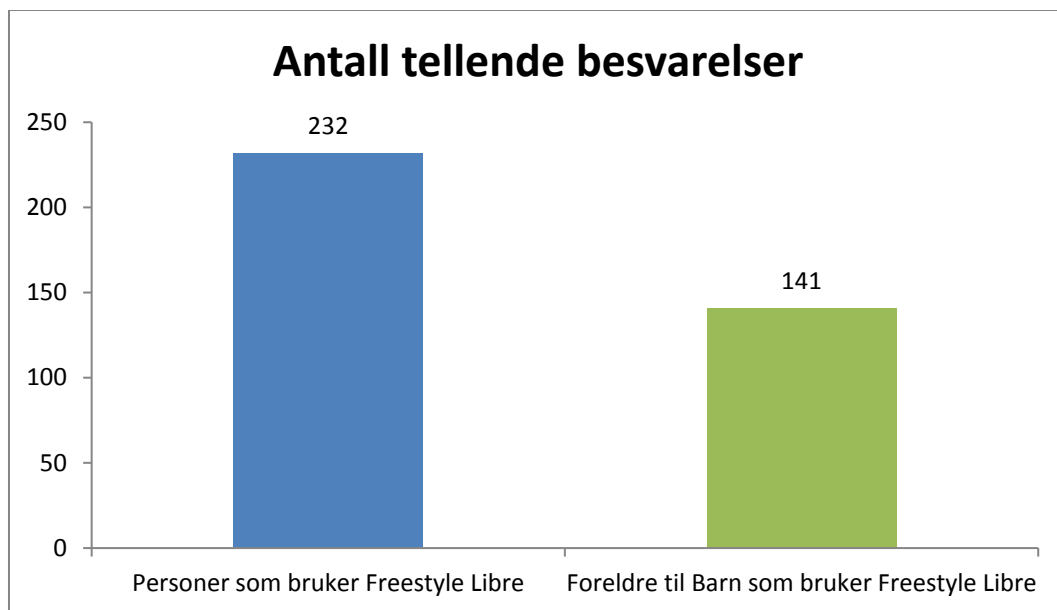
Vi mottok 527 svar i løpet av perioden undersøkelsen var åpen. Vi fjernet respondenter som falt utenfor vår målgruppe. Dette gjelder foreldre til barn som er over 18 år, respondenter som har brukt FL i mindre enn tre måneder, samt personer som har andre typer diabetes enn diabetes type 1 og LADA. Totalt falt 48 av besvarelsene utenfor vår målgruppe.

En del respondenter fullførte ikke hele undersøkelsen. Disse ble også sett bort fra under analysen. Totalt gjaldt dette 106 respondenter.

373 av besvarelsene ble derfor brukt i analysen av data. Blant disse rapporterer 331 personer at de bruker FL enten hver dag eller av og til. 42 av respondentene har tidligere brukt FL, men har sluttet.

Analysen ble gjennomført todelt, inndelt i interessegruppene (Figur 1):

- Personer som bruker FL
- Foreldre til barn som bruker FL



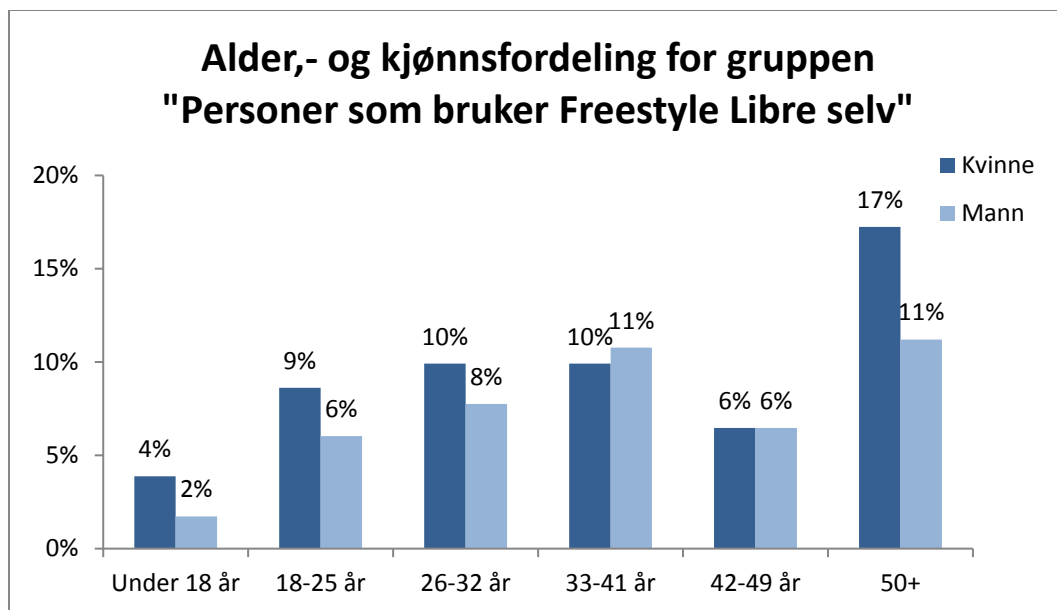
Figur 1: Antall tellende besvarelser i undersøkelsen fordelt på de to hovedgrupperingene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL».

Resultater

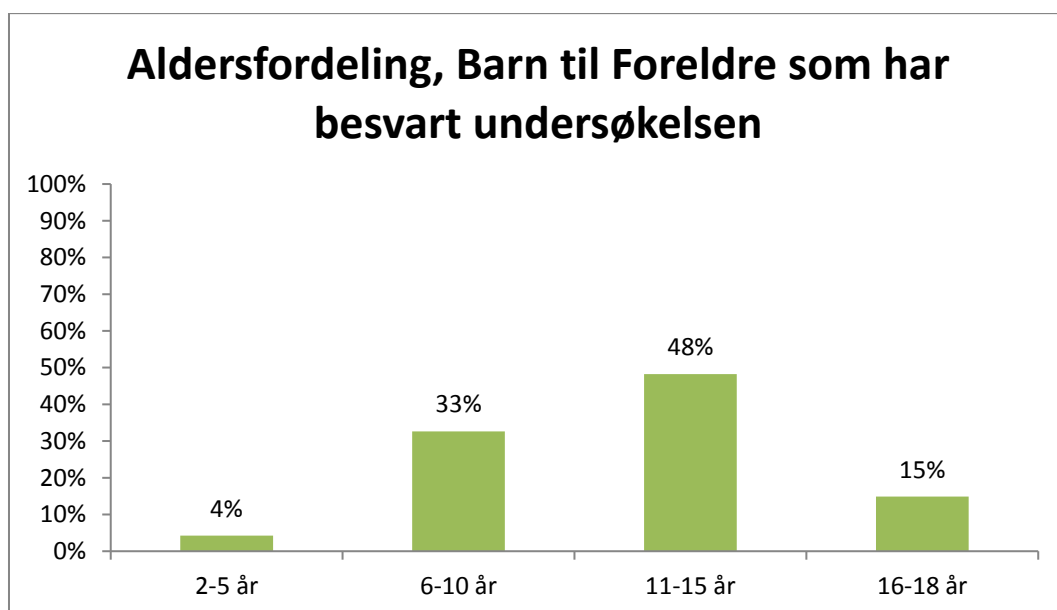
Resultater på alder, kjønn, diabetes og helseregion

Av respondentene i gruppen «Personer som bruker FL» ser vi en relativt jevn fordeling av alder og kjønn (figur 2). Det er få respondenter under 18 år – utenom dette er respondentene forholdsvis jevnt fordelt, men med noen flere respondenter i gruppen kvinner 50+ (figur 2). Der foreldre har deltatt i undersøkelsen, ser vi at det er flere av barna som ligger i de to aldersgruppene «6–10 år» og «11–15 år» (figur 3). Dette en gruppe som i stor grad får hjelp av sine foreldre til egenbehandlingen.

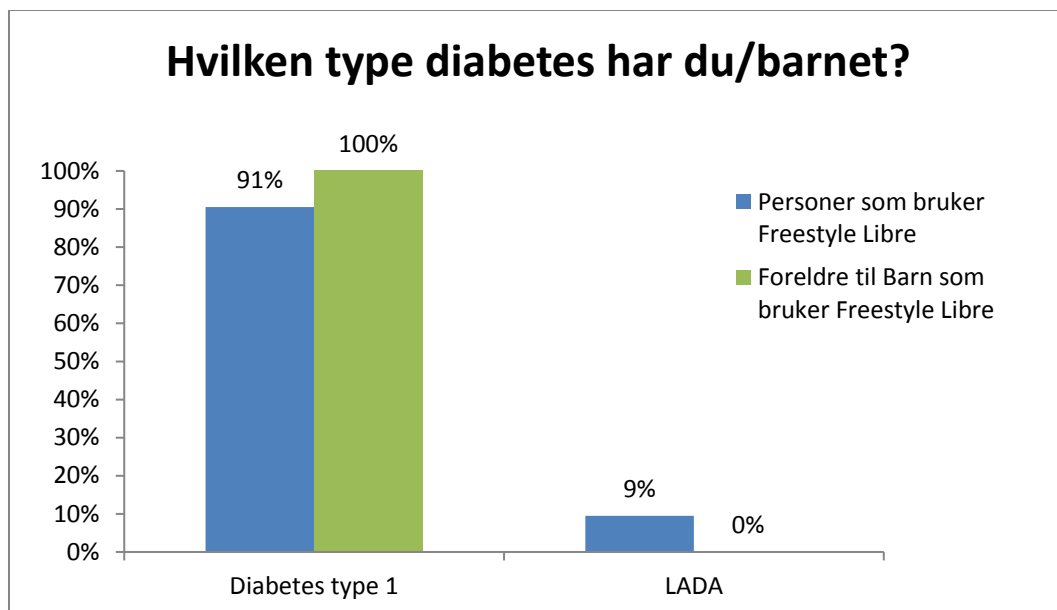
Hovedtyngden av respondentene har diabetes type 1, en liten gruppe av «Personer som bruker FL selv» har LADA (figur 4). Prosentvis fordeling av respondentene per helseregion vises i figur 5. Alle helseregionene er representert i begge interessegruppene, og fordelingen av respondenter som bruker FL, korrelerer i stor grad til befolkningstall i de gitte helseregionene (figur 5 og supplementær figur 1). Unntaket er Helse Vest som hhv 26 prosent og 29 prosent av respondentene oppgir som sin helseregion (figur 5), mot 17 prosent av befolkningstallet som hører til denne helseregionen (supplementær figur 1).



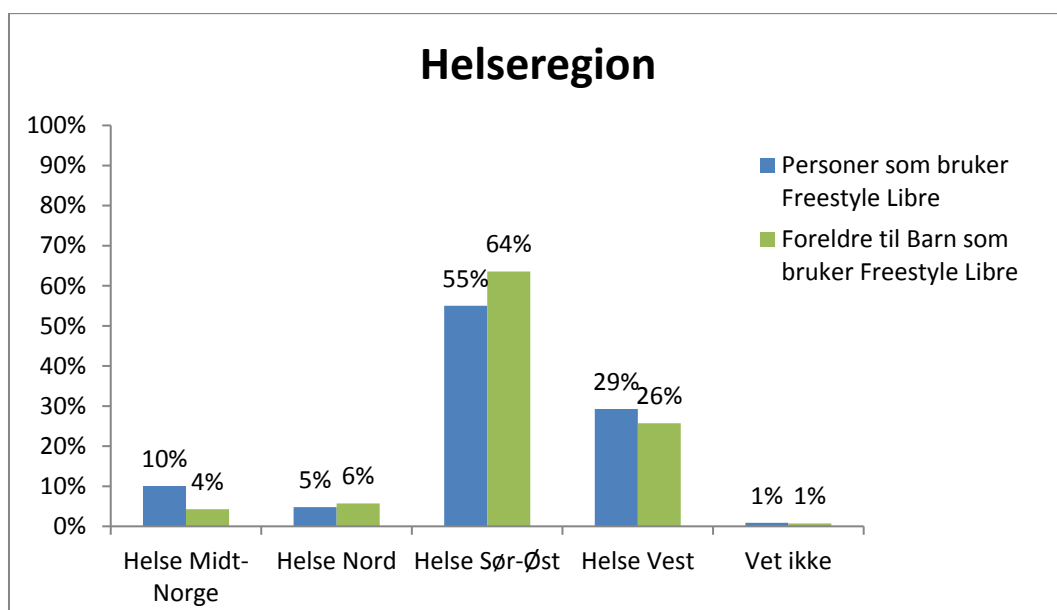
Figur 2: Alder, - og kjønnsfordeling i gruppen «Personer som bruker FL selv» (n = 232).



Figur 3: Barnas aldersfordeling i gruppen «Foreldre med barn som bruker FL» (n =141).



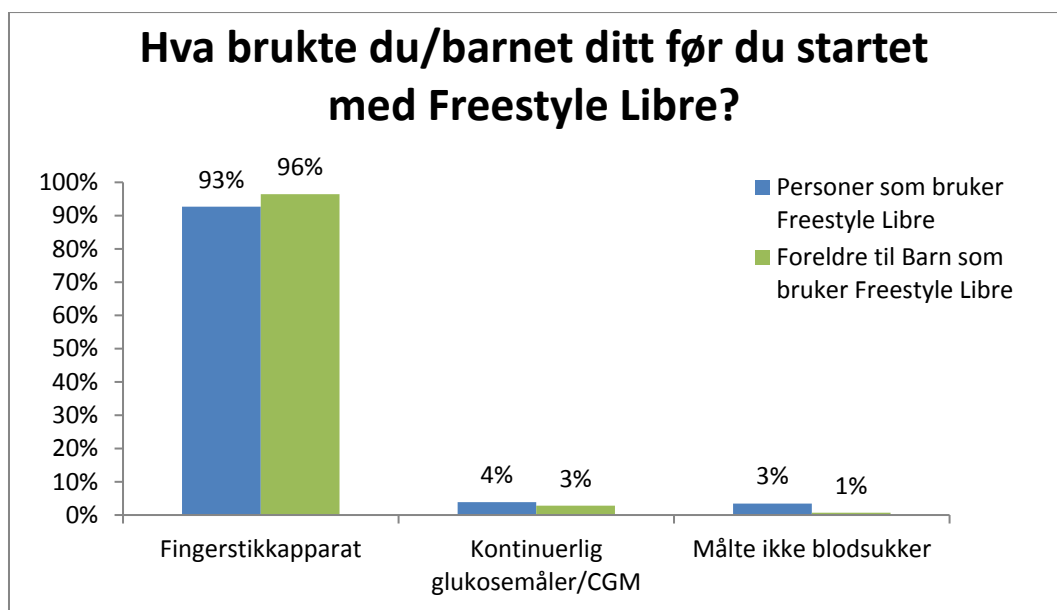
Figur 4: Type diabetes i gruppene «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL » (n=141).



Figur 5: Helseregion fordelt på «Personer som bruker FL» (n=229) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=140).

Bruken av FL og blod-/vevsglukosemålinger

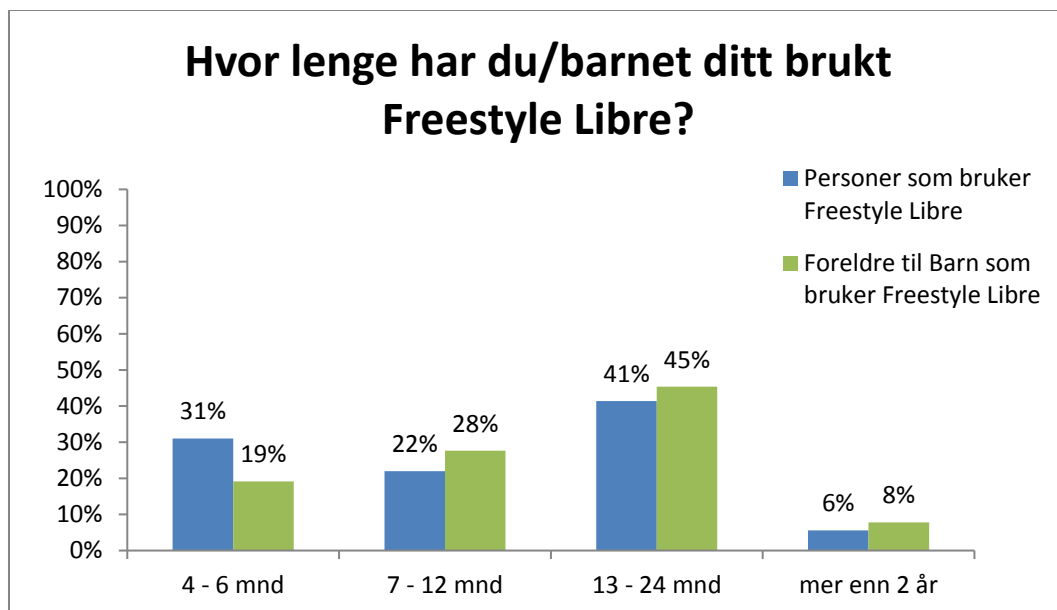
Det store flertallet av respondentene rapporterer at de brukte fingerstikkmetoden for måling av blodglukose før de begynte med FL (figur 6). Under fem prosent i begge grupper rapporterer at de brukte CGM før de startet med FL (figur 6).



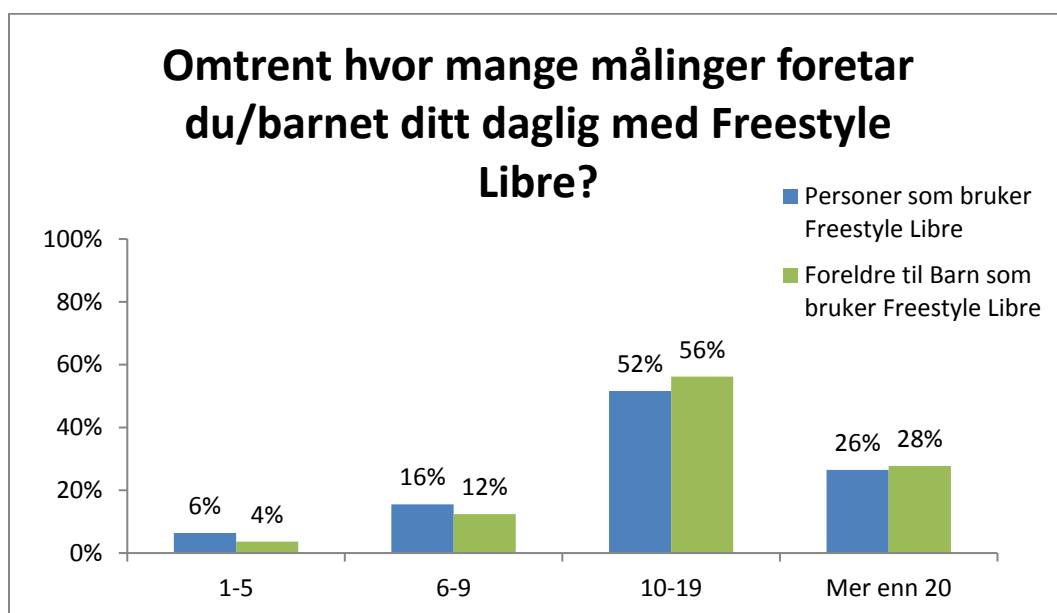
Figur 6: Prosentvis fordeling av målemetode respondentene brukte før de fikk FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL»(n=141).

Vi var interessert i å finne ut mer om hvordan personer bruker FL og hvor lenge de har brukt denne målemetoden. 41 prosent av «Personer som bruker FL» og 45 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», har brukt dette hjelpemiddelet i 13–24 måneder (Figur 7). Den korte tiden FL har vært på det norske markedet, kan være grunnen til at en så lav andel har brukt hjelpemiddelet i mer enn to år.

Utfra resultatene i tabellene under ser vi at hele 70 prosent av alle respondentene rapporterer at de måler vevsglukose ti ganger eller flere i løpet av en dag (Figur 8) ved hjelp av FL. Under sju prosent i begge målgruppene måler færre enn seks ganger.

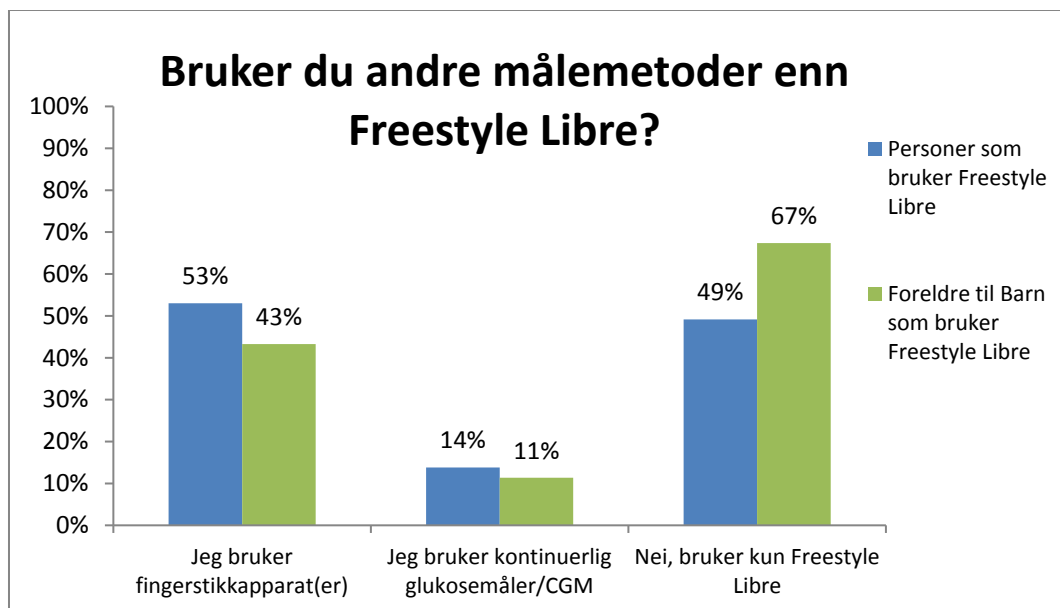


Figur 7: Hvor lenge respondentene har brukt FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=141).

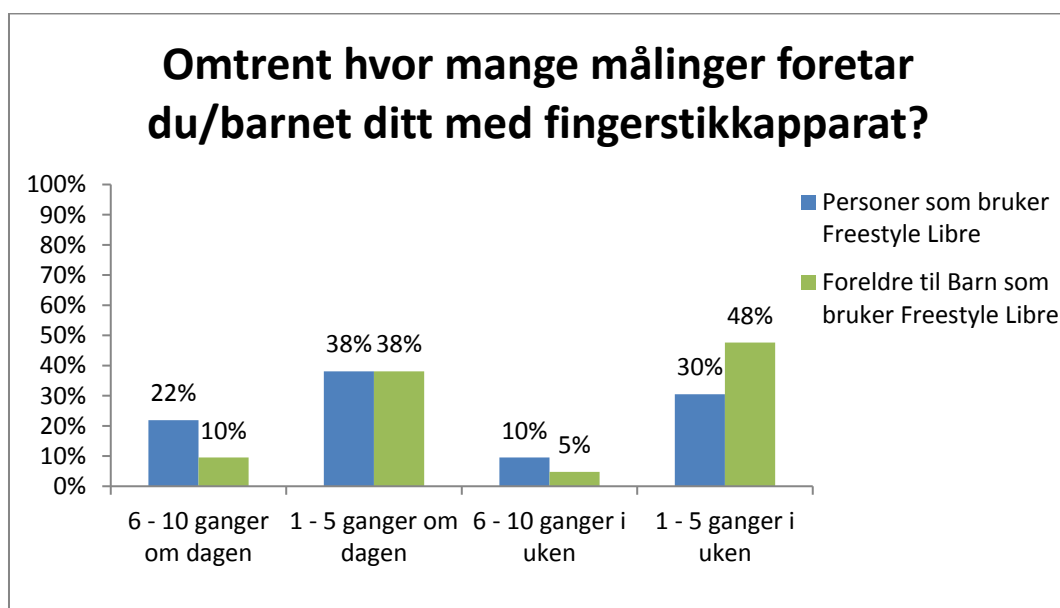


Figur 8: Antall daglige vevsglukosemålinger gjort med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=219) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n= 137).

43 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» og 53 prosent av «Personer som bruker FL selv», rapporterer i tillegg at de bruker fingerstikkmetode for måling av blodglukose (figur 9). Av disse rapporterer 40 prosent av respondentene at de måler blodglukose ved fingerstikkmetoden minst én gang om dagen (figur 10). Et fåtall av respondentene – henholdsvis 14 og 11 prosent for de to gruppene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL» – melder at de bruker CGM i tillegg til FL.



Figur 9: Bruk av andre målemetoder enn FL, fordelt på «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL». Det var mulig å krysse av for flere enn et svaralternativ.



Figur 10: Antall målinger med fingerstikkmetoden for respondenter som melder om å bruke «fingerstikkmetoden» i tillegg til FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=105) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =42).

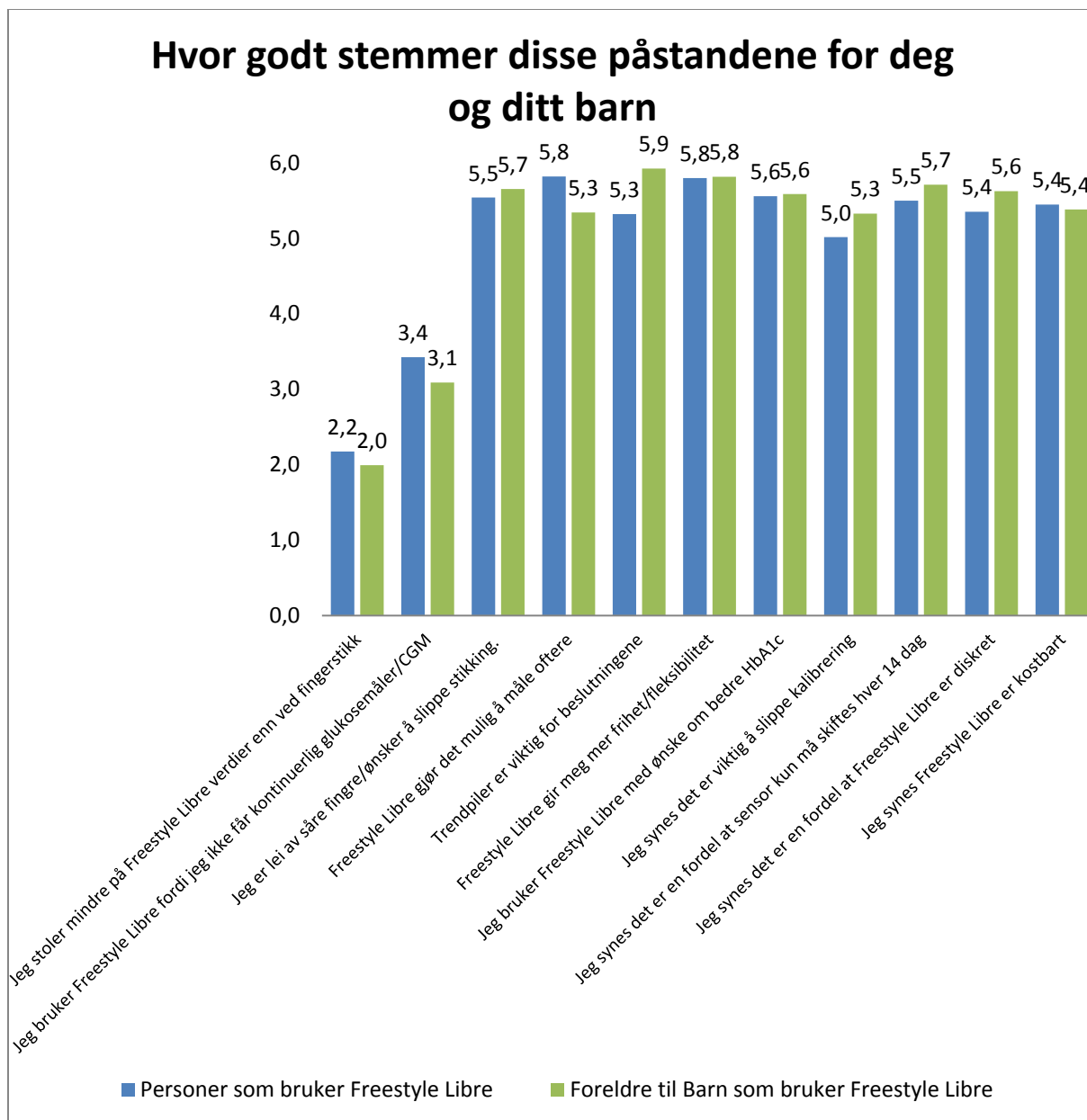
Vi ønsket å se nærmere på målepraksisen hos de som rapporterte at de bruker FL i liten grad (måler vevsglukosenivå ni ganger eller mindre om dagen). Av disse rapporterer 50 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 36 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» at de i tillegg bruker fingerstikkmetoden (data ikke vist). Hyppighet av fingerstikkmetode for å måle blodglukose i denne gruppen er vist i supplementær figur 2.

Sammenlignet med den totale gruppen som måler med fingerstikkmetoden (figur 10), ser vi antydninger til at personer som måler lite med FL, måler oftere med fingerstikkmetoden. Gruppen med personer som måler lite med FL og samtidig bruker fingerstikkmetoden er imidlertid svært liten (kun 22 respondenter i gruppen «Personer som bruker FL» og åtte respondenter i gruppen «Foreldre til barn som bruker FL»). Det er derfor en stor mulighet for at resultat ikke gjenspeiler den reelle populasjonen.

Påstander om FL

Undersøkelsen var utformet med en del der hvor respondentene skulle rangere en rekke påstander om egne erfaringer knyttet til bruk av FL. Rangeringen gikk fra 1 til 6, der 1 sto for «stemmer ikke» mens 6 sto for «stemmer godt».

Det var ikke stor variasjon i besvarelsen mellom de to respondentgruppene (figur 11). Alle påstandene som indikerer en bedre hverdag ved bruk av FL, fikk en gjennomsnittlig høy poengsum, mellom 5 og 6. Eksempler på slike påstander er «FL gir meg mer mulighet til frihet/fleksibilitet» og «Trendpiler er viktig for beslutningene». Påstanden «Jeg syntes FL er kostbart» fikk også en meget høy poengsum både blant personer med diabetes selv og foreldre (5,4). Dette indikerer at FL kan være en økonomisk byrde for flere av respondentene.



Figur 11: Gjennomsnittlig poengsum av påstandene, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =141).

I forbindelse med påstandsoppgaven var det mulig å skrive en åpen kommentar om FL. Et flertall av respondentene hadde positive kommentarer om FL.

Et utvalg kommentarer:

«Nytt liv etter FL. En tenåring tar ikke ofte fram måleapparat for å måle i fingeren når han er ute med kompiser. Med Libre måler han raskt, effektivt og uten å vekke oppmerksomhet blant de rundt. Fantastisk hjelpemiddel for tenåringen med diabetes og for oss som foreldre.» Forelder til barn som bruker FL

«Som mamma til ei jente på 6 år med type1 diabetes, så har vi fått et nytt liv med Libre freestyle. Lett å måle gjennom hele dagen, slipper vonde fingerstikk, kontroll på hvor blodsukkeret er på vei,

trenger ikke ta henne ut av lek for å måle og ikke minst nattemålingene.» Forelder til barn som bruker FL

«Jeg er totalt avhengig av å kunne ha FL. Har store problemer med svingninger i blodsukkeret, og helt avhengig av pilene som viser hvor bs er på vei.» Person som bruker FL

«Opplever at FL gjør livet med diabetes type 1 mye lettere. Har hatt mye færre føringer og mindre svingninger i blodsukkeret enn tidligere.» Person som bruker FL

Noen kommentarer forteller også om plager ved bruken av FL:

«Mitt bruk av FL ble avsluttet på grunn av kostnad, unøyaktige målinger, og utslett etter måler.»

«Jeg sluttet å bruke Libre da målingene hadde så store avvik at jeg ikke kunne stole på den»

«Reagerte etter to til tre dager med kløe og irritert hud så jeg kunne ikke bruke det. Dessverre. Ellers kjempe fornøyd»

«Det er for dyrt enda. Jeg har noen ganger ikke råd til FL»

Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel

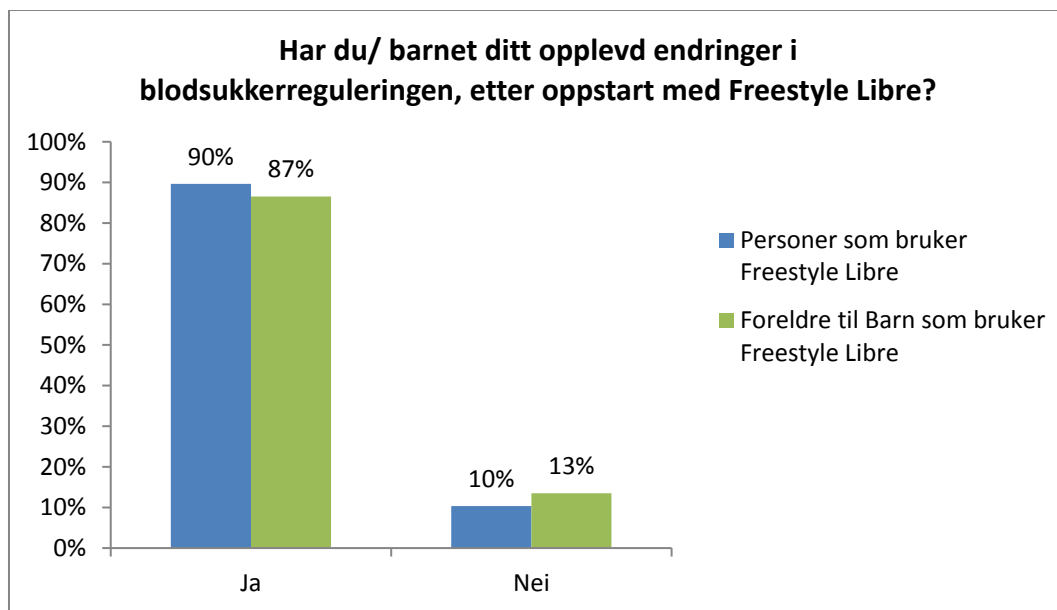
Vi var interessert i å finne ut i hvilke situasjoner FL er et viktig hjelpemiddel. Respondentene fikk muligheten til å rangere sju situasjoner/arenaer hvor det å bruke FL er viktigst. (1 = mest viktig, 7 = minst viktig, ikke relevante situasjoner/arenaer rangeres ikke). Arenaer der FL var er meget viktig hjelpemiddel, var natten, på skole/jobb og ved bilkjøring (supplementær figur 3).

Glukosekontroll

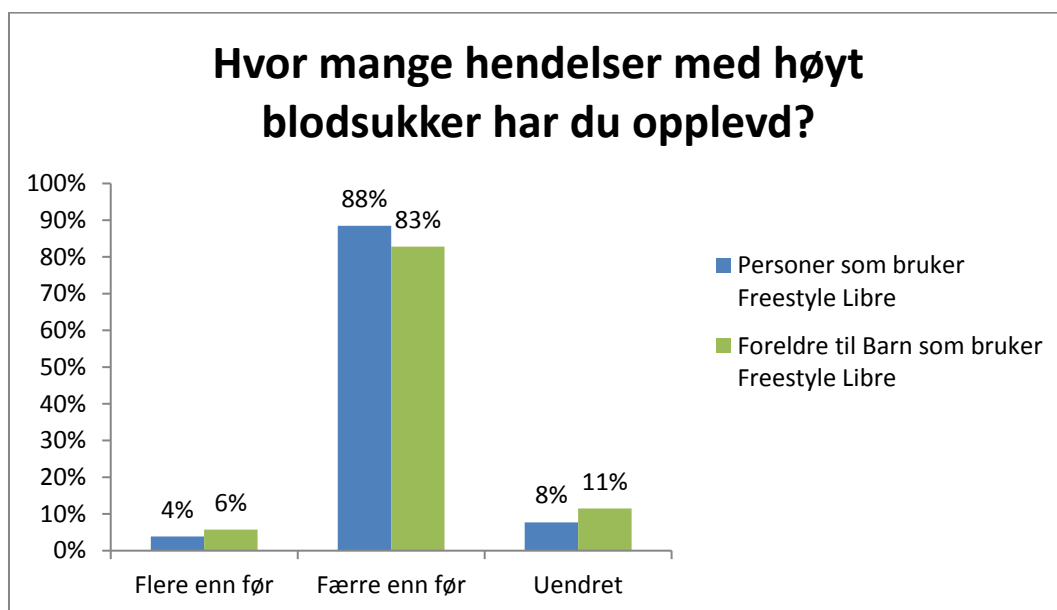
Hele 90 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 87 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer at de har opplevd endringer i blodsukkerreguleringen etter oppstart med FL (figur 12).

Det store flertallet i begge gruppene rapporterer om færre hendelser med både høyt og lavt blodsukker (figur 13 og 14). 88 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 83 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om færre hendelser med høyt blodsukker (figur 13). 76 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 75 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om færre hendelser med lavt blodsukker (figur 14).

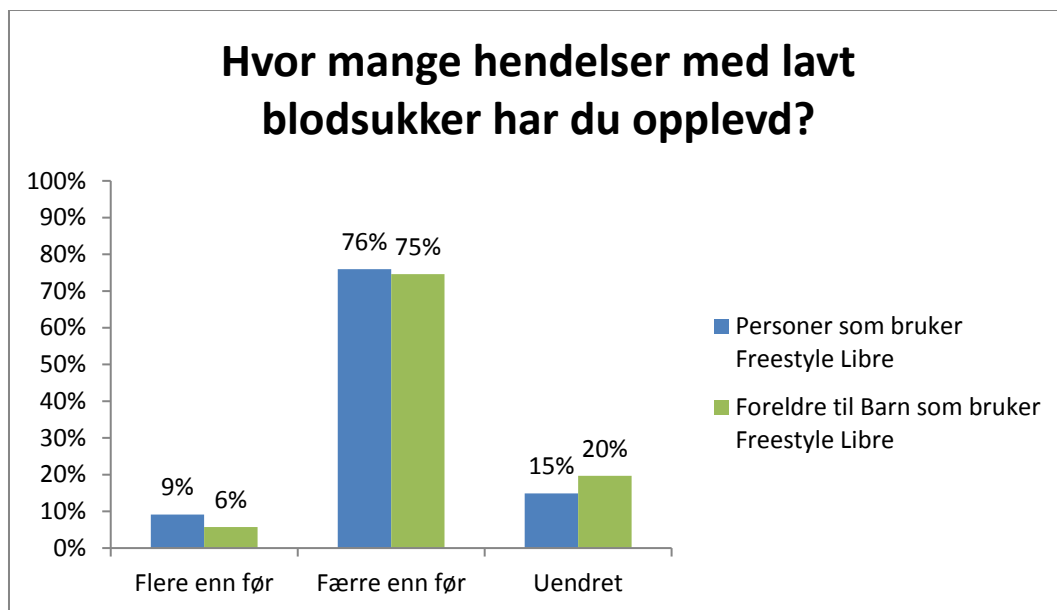
Ni prosent av «Foreldre til barn som bruker FL» rapporterer om en økning i hendelser med lavt blodsukker. Disse resultatene gjenspeiler seg i figur 15, der 79 prosent av «Personer som bruker FL selv» og 65 prosent av «Foreldre til barn som bruker FL», rapporterer om en lavere HbA1c etter oppstart med FL. Svært få (to prosent av «Personer som bruker FL selv») rapporterer om en økning i HbA1c etter oppstart med FL.



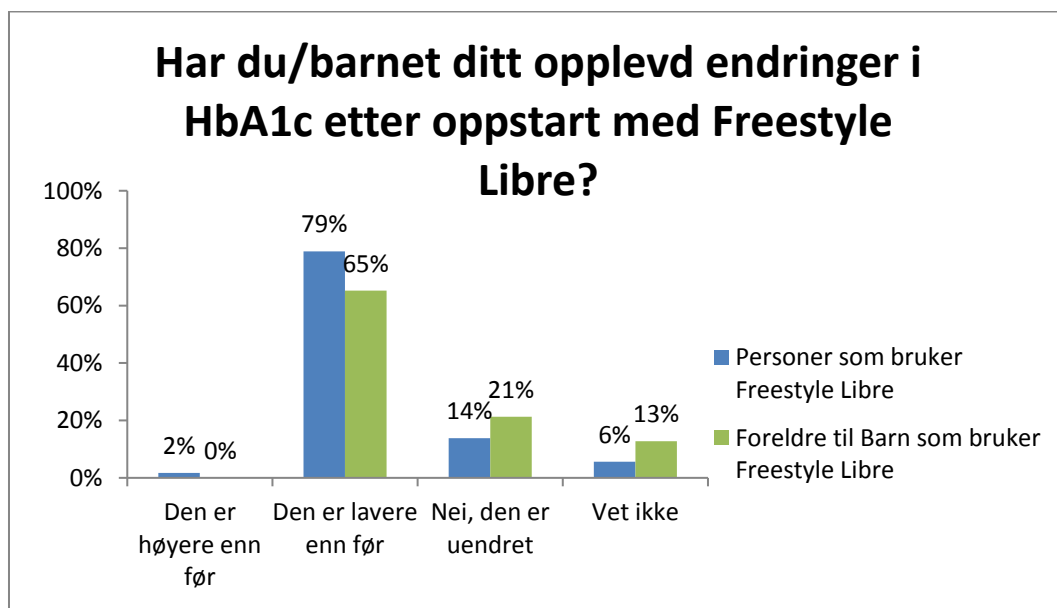
Figur 12: Endring i blodsukkerreguleringen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n 141).



Figur 13: Endringer i hendelser med høyt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =122).



Figur 14: Endringer i hendelser med lavt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =122).

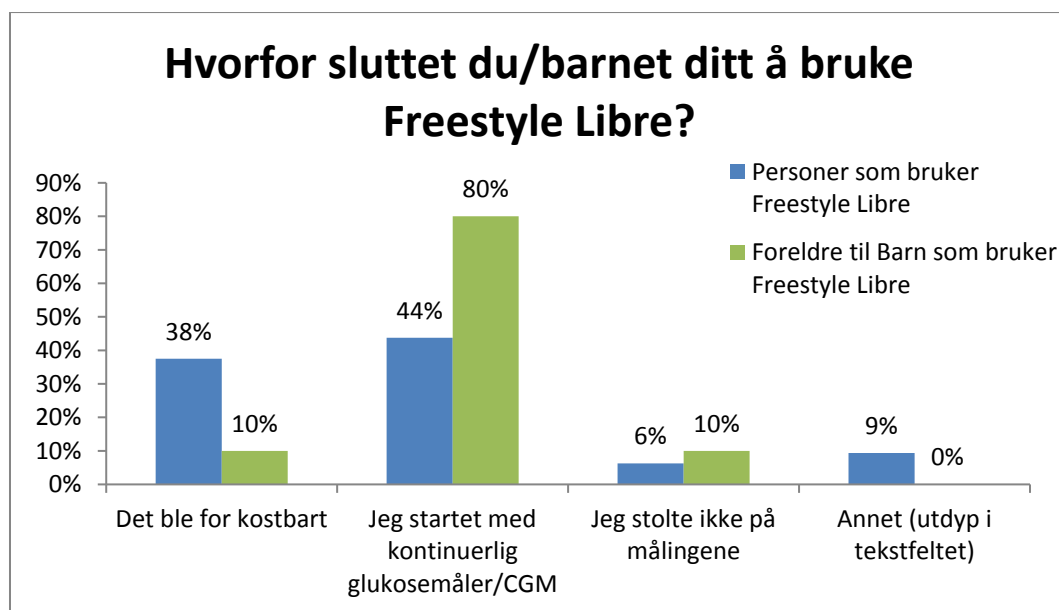


Figur 15: Endringer i HbA1c, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n = 141).

Informasjon om de som har sluttet med FL

Totalt i undersøkelsen svarte 42 respondenter at de hadde brukt FL tidligere, men sluttet. 38 prosent av «Personer som bruker FL selv» sluttet fordi det ble for kostbart (figur 16). 80 prosent av «Foreldre til barn med diabetes» rapporterer at de sluttet fordi de fikk tilbud om kontinuerlig glukosemåler

(figur 16). 42 respondenter er en liten gruppe, og det er dermed ikke grunnlag for å si at funnene gjenspeiler den generelle brukermassen.



Figur 16: Prosentvis fordeling av grunnen til å slutte med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =32) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n = 10).

Appendiks

Om forfatterne

Vilde Olsson er stipendiat i plantegenetikk ved Universitet i Oslo (UiO). Hun har selv diabetes type 1 og er aktiv som tillitsvalgt i Diabetesforbundet. Hun sitter blant annet som leder i Ungdiabetes Oslo og har i perioden høsten 2016 til høsten 2017 vært nasjonal leder i Ungdiabetes.

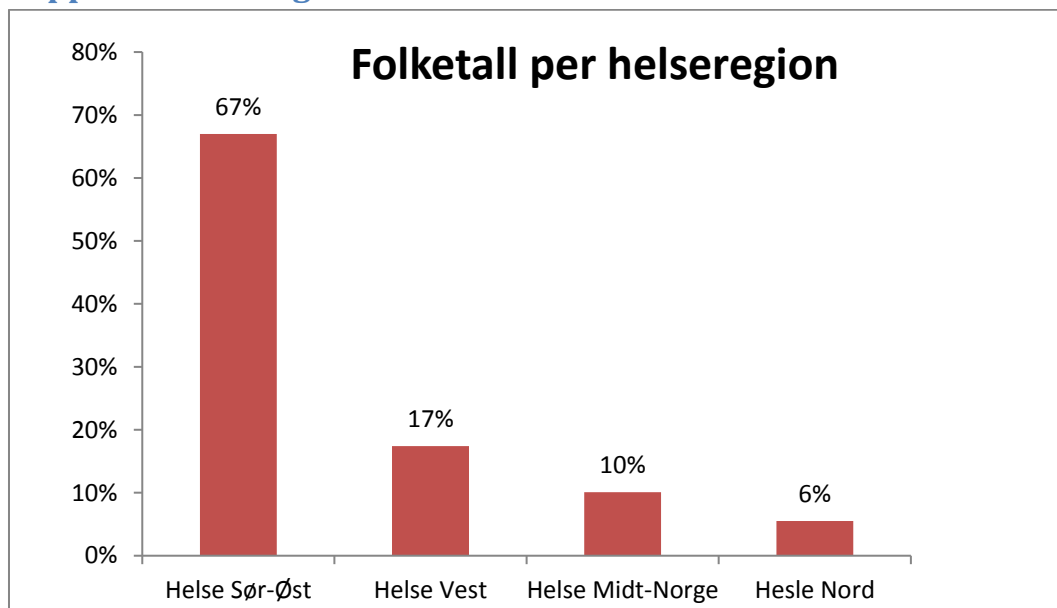
Linda Markham har mastergrad i Health Economics, Policy and Management fra Universitetet i Oslo (UiO). Hun er ansatt i Diabetesforbundet som politisk rådgiver.

Nina Rye, Nina Skille, og Bjørnar Allgot har bidratt med innspill og kommentarer.

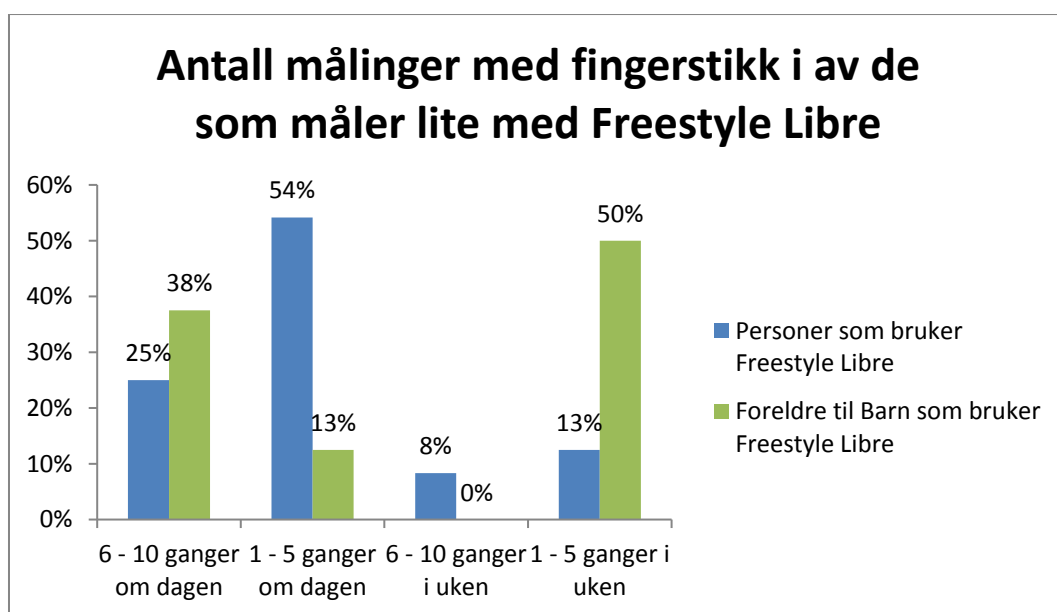
Takk til

Professor Trond Geir Jenssen, professor Kåre I. Birkeland og diabetessykepleier Gry Lillejordet for gjennomlesing og gode tilbakemeldinger på rapporten.

Supplementære figurer

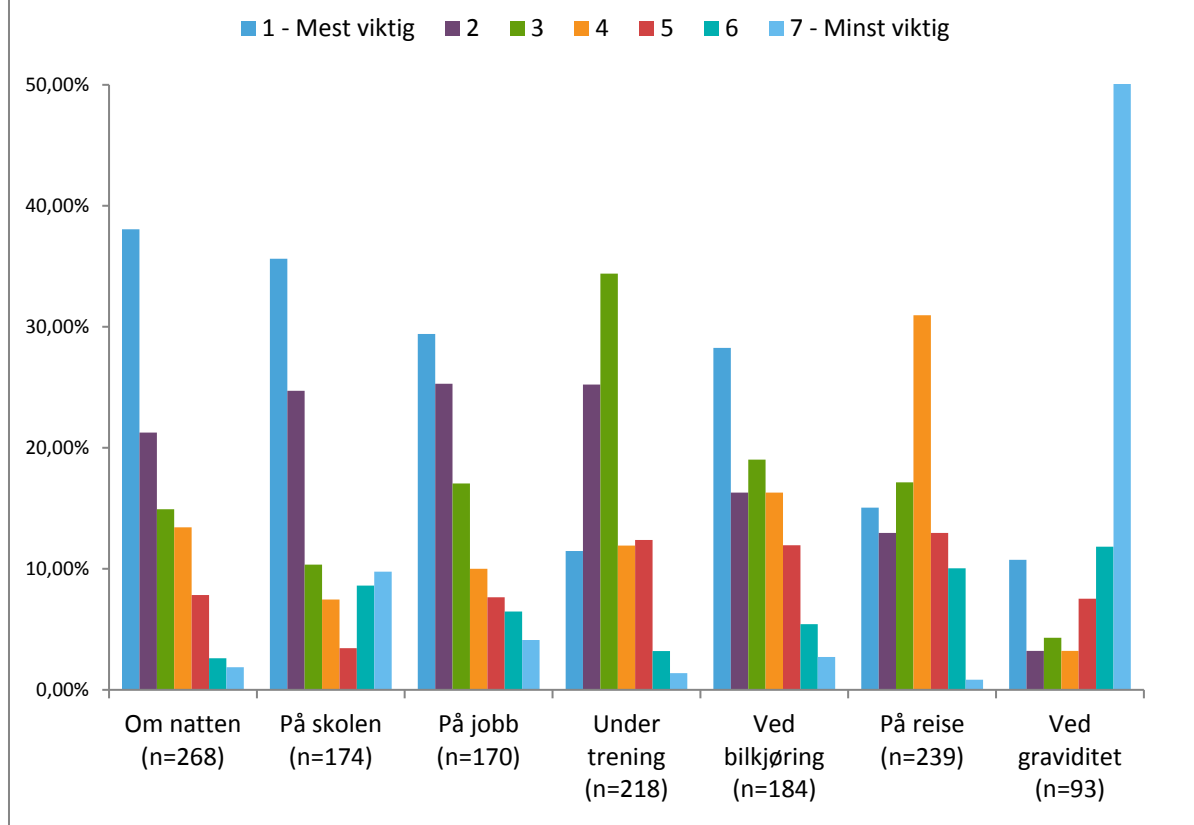


Supplementær figur 1: Prosentvis fordeling av folketall per helseregion i Norge per 1.1.2017. Kilde: SSB



Supplementær figur 2: Prosentvis fordeling av antall daglig fingerstikkmålingen av de som bruker FL til å måle blodglukose 9 eller færre ganger om dagen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =22) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =8)

Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel



Supplementær figur 3: Situasjoner og arenaer der FL er et viktig hjelpemiddel. Respondentene fikk muligheten til å rangere 7 situasjoner/arenaer hvor det å bruke FL er viktigst. (1 = mest viktig, 7 = minst viktig, ikke relevante situasjoner/arenaer rangeres ikke). Figuren viser usorterte data fra alle respondenter. Eventuelle feilkilder (som for eksempel at menn har rangert graviditet) kan forekomme. Ut i fra figuren kan vi se at FL er et viktig hjelpemiddel for flest om natten, på skole/jobb og ved bilkjøring. Alle situasjonene/arenaene ble rangert som «mest viktig» av noen respondenter, noe som indikerer at bruken av FL er individuell.

Oversikt over figurer

Figur 1: Antall tellende besvarelser i undersøkelsen fordelt på de to hovedgrupperingene «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker FL».	7
Figur 2: Prosentvis fordeling av respondentenes alder, - og kjønnsfordeling i gruppen «Personer som bruker FL selv» (n = 232).	8
Figur 3: Prosentvis fordeling av Barnas aldersfordeling i gruppen «Foreldre med barn som bruker FL» (n =141).	8
Figur 4: Prosentvis fordeling av type diabetes i gruppene «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n=141).	9
Figur 5: Prosentvis fordeling av helseregion fordelt på «Personer som bruker FL» (n=229) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n=140).	9
Figur 6: Prosentvis fordeling på hvilke målemetode respondentene brukte før de fikk FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL»(n=141).	10
Figur 7: Prosentvis fordeling av hvor lenge respondentene har brukt FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n=141).	11
Figur 8: Prosentvis fordeling av antall daglige vevsglukosemålinger gjort med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=219) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n= 137).	11
Figur 9: Prosentvis fordeling av respondentenes svar på om de bruker andre målemetoder enn FL, fordelt på «Personer som bruker FL» og «Foreldre til barn som bruker Freestyle». Det var mulig å kryse av for fler enn et svaralternativ.	12
Figur 10: Prosentvis fordeling av antall målinger med fingerstikkmetoden for respondenter som melder om å bruke «fingerstikkmetoden» i tillegg til FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=105) og «Foreldre til barn som bruker FL» (n =42).	12
Figur 11: Gjennomsnittlig poengsum av påstandene, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =141).	14
Figur 12: Prosentvis fordeling av respondenter som melder om endring i blodsukkerreguleringen, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n 141)...	16
Figur 13: Prosentvis fordeling endringer i hendelser med høyt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =122).	16
Figur 14: Prosentvis fordeling endringer i hendelser med lavt blodsukker, fordelt på «Personer som bruker FL» (n=208) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n =122).	17
Figur 15: Prosentvis fordeling endringer HbA1c, fordelt på «Personer som bruker FL»(n =232) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n = 141).	17
Figur 16: Prosentvis fordeling av grunnen til å slutte med FL, fordelt på «Personer som bruker FL» (n =32) og «Foreldre til barn som bruker Freestyle» (n = 10).	18

Referanseliste

1. Folkehelseinstituttet, *Diabetes in Norway*. 2009/2017, [data hentet 01.02.18] (<https://www.fhi.no/en/op/hin/health--disease/diabetes-in-norway---public-health-/>).
2. Strom, H., et al., *No increase in new users of blood glucose-lowering drugs in Norway 2006-2011: a nationwide prescription database study*. BMC Public Health, 2014. **14**: p. 520.
3. Diabetesforbundet, *LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults)*, [data hentet 06.02.18] (<https://www.diabetes.no/om-diabetes/lada/>)
4. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for diabetes*. 2017, [data hentet 01.02.18] (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>)
5. Sorensen, M., et al., *Cost of diabetes in Norway 2011*. Diabetes Res Clin Pract, 2016. **122**: p. 124-132.
6. Froisland, D.H., et al., *Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population-based study*. Acta Paediatr, 2013. **102**(9): p. 889-95.
7. Helsebiblioteket, *Kunnskapsbasert praksis*, [data hentet 01.02.18] (<http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis>)
8. Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. *FreeStyle Libre flash glucose self - monitoring system: a single - technology assessment*. Norwegian Health (Folkehelseinstituttet). Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 35-2018

Liposomal irinotekan (Onivyde®) til behandling av metastatisk pankreaskreft

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Liposomal irinotekan (Onivyde®) til behandling av metastatisk pankreaskreft* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Liposomal irinotekan (Onivyde®) skal ikke innføres til behandling av metastatisk pankreaskreft etter progresjon på kjemoterapi med gemcitabin.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Liposomal irinotekan (Onivyde®) til behandling av metastatisk pankreaskreft*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - liposomal irinotekan (Onivyde®) til behandling av metastatisk pankreaskreft

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at liposomal irinotekan (Onivyde®) ikke skal innføres til behandling av metastatisk pankreaskreft etter progresjon på kjemoterapi med gemcitabin.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 90/2017 og i sak 115/2017 at liposomal irinotekan (Onivyde®) ikke skal innføres til behandling av metastatisk pankreaskreft etter progresjon på gemcitabin. Legemiddelfirmaet Shire har i februar 2018 igjen kommet med et nytt pristilbud, jf. vedlegg 1. Saken fremmes derfor på ny, her med nye beregninger.

Metodevurderingsrapporten er uendret. Kreft i bukspyttkjertelen (pankreas) er alvorlig. Adenokarsinom utgjør mer enn 90 %. Et relativt betydelig antall kreftdødsfall i Norge skyldes pankreaskreft. Dette ikke er blant de aller hyppigste kreftformene, med rundt 800 tilfeller årlig, men denne kreftformen har svært dårlig prognose og mange dør raskt etter diagnose. 5 års relativ overlevelse i perioden 2011-2015 var 7,7 % for kvinner og 6,4 % for menn. Statens legemiddelverk (SLV) har beregnet at metastatisk pankreaskreft for denne populasjonen behandlet med 5-FU/LV har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Symptomene er ofte vage og uspesifikke med vekttap, magesmerter og ernæringsproblemer, og de fleste pasientene (75-80 %) har langtkommen sykdom når diagnosen stilles. Metodevurderingen gjelder voksne pasienter som har metastatisk pankreaskreft, og som har fått sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert (cellegift) behandling.

Legemiddelet liposomal irinotekan (Onivyde®) blokkerer et enzym som er involvert i delingen av cellenes DNA, og legemiddelet kan da hindre kreftcellene i å formere seg og vokse. Liposomal irinotekan (Onivyde®) gis som infusjon.

Pasientene vil ofte ikke være aktuelle for kjemoterapi på grunn av redusert allmenntilstand og stort vekttap. Pasienter som kan vurderes for andrelinjebehandling er yngre og motiverte pasienter i god funksjonsstatus, inkludert god allmenntilstand, og som har hatt respons eller langvarig stabil sykdom på førstelinjebehandling.

Pasienter med metastatisk pankreaskreft som har fått gemcitabinbasert behandling i førstelinje, og som er i god funksjon, får i hovedsak kombinasjonen oksaliplatin + fluorouracil (5-FU) + folinsyre (LV) i andrelinje i dag. Noen pasienter er også aktuelle for behandling med bare 5-FU/LV. Ifølge kliniske eksperter antas liposomal irinotekan (Onivyde®) + 5-FU/LV i hovedsak å være et alternativ til oksaliplatin + 5-FU/LV, men kan også være et alternativ til 5-FU/LV alene. SLV mener derfor at oksaliplatin + 5FU/LV og 5-FU/LV alene er relevante sammenligninger i vurderingen av om liposomal irinotekan (Onivyde®) + 5FU/LV er kostnadseffektiv behandling. I den innsendt kliniske dokumentasjonen er 5-FU/LV komparator.

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er i hovedsak fra en randomisert, åpen, multisenter, fase 3-studie. I studien sammenlignes (1) liposomal irinotekan (Onivyde®) som monoterapi med 5-FU/LV eller (2) liposomal irinotekan (Onivyde®) i kombinasjon med 5-FU/LV sammenlignet med 5-FU/LV alene. Primært utfallsmål var totaloverlevelse (OS). Det finnes komplette data fra studien. Liposomal irinotekan (Onivyde®) i kombinasjon med 5-FU/LV har vist 2 måneders forlenget overlevelse sammenlignet med 5-FU/LV. De mest vanlige bivirkningene er diaré, kvalme, brekninger, redusert appetitt, nøytropeni, fatigue (tretthet), asteni, anemi, stomatitt og pyreksi. De mest vanlige alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) var diaré, brekninger, febril nøytropeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk sjokk, pneumoni, akutt nyresvikt og trombocytopeni.

Effekten av liposomal irinotekan (Onivyde®) + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV er ikke kjent. SLV fester ikke lit til den indirekte sammenligningen som er levert av Shire. Studiene som sammenlignes har vesentlige forskjeller, og forutsetningene for å gjøre den indirekte sammenligningen som Shire har valgt, er ikke oppfylt. SLV vurderer at det kan forventes bedre overlevelse med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene. Etter norske retningslinjer er Oksaliplatin + 5-FU/LV den anbefalte behandlingen til denne pasientgruppen.

Shire har tilbudt en rabattert LIS-pris for liposomal irinotekan (Onivyde®). Prisrabatten er ca. [redacted] av maksprisen. Oksaliplatin, 5-FU og LV har rabatterte LIS-priser. SLV har beregnet at merkostnaden per vunnet leveår er [redacted] NOK ([redacted] NOK med maks AUP) når liposomal irinotekan (Onivyde®) i kombinasjon med 5-FU/LV sammenlignes med 5-FU/LV alene. Merkostnaden per vunnet QALY er [redacted] NOK ([redacted] NOK med maks AUP). SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk liposomal irinotekan (Onivyde®) + 5-FU/LV til behandling av pasienter med metastatisk pankreaskreft som tidligere har brukt gemcitabin, vil være [redacted] millioner NOK per år i år fem med den nye prisen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Effekten av liposomal irinotekan (Onivyde®) + 5-FU/LV sammenlignet med oksaliplatin + 5-FU/LV er som nevnt ikke kjent. Som det går fram av notatet og rapporten fra SLV er det av

betydning at det kan forventes bedre overlevelse med oksaliplatin + 5-FU/LV enn med 5-FU/LV alene. Oksaliplatin + 5-FU/LV har samme kostnad som 5-FU/LV alene med gjeldende LIS-priser. Det er fordi at 5-FU og LV doseres lavere når de gis sammen med oksaliplatin og får da lavere kostnader. SLV vurderer derfor at merkostnad per vunnet QALY for sammenligningen med oksaliplatin + 5-FU/LV vil være høyere enn for sammenligningen med 5-FU/LV alene, dvs. høyere enn [REDACTED] NOK per vunnet QALY.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, det siste prisnotatet datert 16.02.2018, samt prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det er usikkerhet knyttet til analysene. Fagdirektørene mener at medikamentet er nyttig for denne aktuelle pasientgruppen. Prisen er fremdeles høy, og det er for stor usikkerhet knyttet til merkostnaden når den sammenlignes med det som er dagens mest vanlige behandling (oksaliplatin + 5-FU/LV). Når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet (med den nye prisen) oppfyller metoden fremdeles ikke kriteriene for å kunne tas i bruk til gjeldende pris. Her presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja, når metoden er sammenlignet med 5-FU/LV. SLV har gjort en vurdering opp mot dagens behandlingspraksis (oksaliplatin + 5-FU/LV).
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Den totale årlige budsjettkonsekvensen blir [REDACTED] millioner ved å ta i bruk metoden. Å innføre metoden vil få konsekvenser for økonomisk prioritering.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for	Nei.

	Metode	Kommentar
	eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og lenker:

1. Notat fra Statens legemiddelverk datert 16.02.2018 (unntatt offentlighet.)
2. Lenke til rapport: [Hurtig metodevurdering - Onivyde \(liposomal irinotekan\) ved metastatisk pankreaskreft etter progresjon på gemcitabin](#)

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 36-2018

Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom* blir et behandlingstilbud i Norge.
2. Beslutningsforum for nye metoder ber Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssjukehus om å ta på seg denne oppgaven, slik at dette blir en del av deres behandlingstilbud.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom

Anbefaling:

- I. Fagdirektørene anbefaler at intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom blir et behandlingstilbud i Norge.
- II. Fagdirektørene anbefaler at Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssjukehus bes om å ta på seg denne oppgaven, slik at dette blir en del av deres behandlingstilbud.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF ga den 22.05.2017 Folkehelseinstituttet (FHI) i oppdrag å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for intraarteriell kjemoterapi (IAC) ved behandling av retinoblastom. Bestillerforum RHF ba FHI om å tilpasse omfanget av metodevurderingen til pasientgruppens størrelse og problemstillingens art. Oppdraget ble løst med en mini-metodevurdering, da dette gjelder en svært liten pasientgruppe og dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset. De regionale helseforetakene har nå mottatt mini-metodevurderingen av intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom.

Behandlingen tilbys ikke i Norge i dag, men flere pasienter reiser til utlandet for å få denne behandlingen. Metodevurderingen vurderer også om Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssykehus (OUS) bør etablere dette som et tilbud i tjenesten. OUS og fagmiljøet innen barnekreft (ved OUS) er positive til at Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom tar på seg denne oppgaven.

Om metoden

Denne behandlingen skal gis til barn med retinoblastom. Retinoblastom er en sjelden, ondartet svulst som utgår fra netthinnen i øyet hos barn.¹ De siste årene har behandlingen gjennomgått store endringer, og 98 % blir i dag friske av sykdommen.² Denne aktuelle behandlingen består av injeksjon av cellegift lokalt, det vil si en intraarteriell injeksjon av kjemoterapi i arteria ophthalmica. Andre metoder som blir benyttet er systemisk kjemoterapi med tilleggsbehandling i form av laser, frysing eller radioaktiv plate og fjerning av øyet. IAC kan være helbredende og visusbesparende. Behandlingsprosedyren foregår med barnet i narkose, på et angiografilaboratorium. Det gjøres et innstikk i en lyskearterie, og via et kateter føres et annet tynnere kateter inn i arteria ophthalmica. I dag sendes pasienter med retinoblastom for intraarteriell behandling til utlandet (Lausanne, Sveits), siden denne behandlingen ikke har vært et tilbud i Norge. Dette er en etablert behandling i alle land det er naturlig å sammenlikne oss med. Alle pasientene gjennomgår en utredning i Norge. Ved behandling i utlandet utredes de på nytt ved behandlingstedet. Oppfølgingen av pasientene foregår i Norge. Dette vil være aktuelt for 4-7 pasienter per år.

Klinisk effekt og sikkerhet/ uønskede hendelser

Dokumentasjonsgrunnlaget inneholder ingen randomiserte eller ikke-randomiserte kontrollerte studier, men kun pasientserier som enten er sammenlignet med hverandre eller er enkeltstående. Dokumentasjonsgrunnlaget er følgelig av svært lav kvalitet, og det var ikke mulig å beregne relativ effekt av IAC sammenlignet med annen behandling (som definert i PICO-skjema i spm 4). Ni studier er inkludert. Det er sannsynlig at noen av de samme pasientene inngår i flere studier. Oppfølgingstid var ofte uklart beskrevet i studiene. Fra klinisk hold blir det hevdet at det ikke vil være etisk forsvarlig å utføre kontrollerte studier da de andre behandlingalternativene, dvs. enten fjerning av øyet eller systemisk kjemoterapi medfører større bivirkninger.

Det var som nevnt ikke mulig å beregne relativ effekt av IAC sammenlignet med annen behandling. FHI vurderer likevel at pasientene som har fått IAC stort sett har samme effekt hva gjelder tumorreduksjon. Det er færre tilfeller av avløst netthinne og det er kortere liggetid enn ved behandlingalternativene. IAC har betydelig mindre systemiske bivirkninger. Bivirkninger og komplikasjoner var rapportert usystematisk i studiene. Basert på de foreliggende studiene var det ikke mulig å vurdere om bivirkninger og uønskede hendelser opptrer hyppigere i gruppen som fikk IAC sammenlignet med gruppen som fikk systemisk kjemoterapi. Det forekom ikke prosedyrerelaterte dødsfall.

FHI vurderer at metoden ikke utfordrer etablerte verdier i samfunnet. En svært viktig faktor er at barnas og pårørendes livskvalitet blir bedre ivaretatt ved behandling med IAC sammenlignet med intravenøs systemisk kjemoterapi, grunnet så godt som ingen systemiske bivirkninger eller liggetid. Det vil være en fordel å gjøre IAC i Norge. Pasientene kan da få bedre oppfølging og kontinuitet i behandlingen, har det samme personalet, redusert reisetid og opplever færre språkbarrierer. I tillegg unngår man en ekstra utredning i narkose i

¹ <https://nhi.no/sykdommer/kreft/oye-kreft/retinoblastom/>

² <https://nhi.no/sykdommer/kreft/oye-kreft/retinoblastom/>

Lausanne som er tilsvarende den utredningen som de allerede har fått minst en gang tidligere i Norge.

Helseøkonomisk evaluering

FHI har i økonomivurderingen tatt utgangspunkt i et gjennomsnitt på 7 pasienter per år, og har gjort kostnadsberegningene i et helsetjenesteperspektiv. I økonomivurderingen ble intraarteriell behandling i utlandet sammenlignet med intraarteriell behandling i Norge. Utredningen i Norge er ikke inkludert, siden den uansett skjer her i Norge per i dag. I tillegg gjøres utredningen (på ny) i Lausanne.

Det vil være en engangskostnad i en størrelsesorden på kr 50. 000, ellers vil en etablering av tilbud ved Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssykehus kunne gi en innsparing på ca. kr. 614 000 for 7 pasienter.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i mini-metodevurderingen utført av FHI samt prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Fagdirektørene vurderer denne behandlingen som en utvidelse av eksisterende behandlingstilbud innen Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom, slik at det ikke er behov for en særskilt søknad om nasjonal behandlingstjeneste for «intraarteriell kjemoterapi for intraokulært retinoblastom». Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. I den grad det har vært tilgjengelig dokumentasjon.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	FHI har gjort en helhetlig vurdering og funnet at kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget er lav. Fra klinisk hold blir det hevdet at det ikke vil være etisk forsvarlig å utføre kontrollerte studier da de andre behandlingalternativene medfører større bivirkninger.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja. I den grad det har vært tilgjengelig dokumentasjon.

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Det vil være kostnadsbesparende.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Det vil bli noe forskyvning i arbeidsbelastning dersom det etableres et tilbud i Norge.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Kompetansen finnes allerede. FHI har i den økonomiske vurderingen likevel tatt høyde for 3 dagers hospitering i Lausanne for ytterligere perfektjonering av metoden, samt et besøk av fagekspert fra Lausanne.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Å etablere et tilbud i Norge vil være til pasientenes beste.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Det bør etableres et tilbud med intraarteriell kjemoterapi til behandling av intraokulært retinoblastom ved Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssjukehus.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Tilbudet bør følges med fortløpende kvalitetsvurdering ved at pasientdata inkluderes i kommende register for retinoblastompasienter (overlevelse, bevaring av øye og syn, bivirkninger, seneffekter i livsløpsperspektiv). Helsedirektoratet gjøres kjent med at Nasjonal behandlingstjeneste for retinoblastom ved Oslo Universitetssykehus blir bedt om å ha dette behandlingstilbudet.

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Lenke til rapport: [Mini-metodevurdering - Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulær retinoblastom](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 06. februar 2018

Sak til beslutning: ID2017_037_Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom

Herved oversendes metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet med tittel «Intraarteriell kjemoterapi ved behandling av intraokulært retinoblastom», ID2017_037.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har 22.01.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Seniorrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 37-2018

Nivolumab (Opdivo®) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere har fått platinabasert behandling

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. Nivolumab (Opdivo®) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere har fått platinabasert behandling til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Nivolumab (Opdivo®) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere har fått platinabasert behandling*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 06.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - nivolumab (Opdivo®) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere har fått platinabasert behandling

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo®) til andrelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) den 23.01.2017. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten Bristol-Myers Squibb (BMS). Se vedlagt logg for tidsbruk for metodevurderingen. Denne metodevurderingen gjelder en populasjon som tidligere har fått platinabasert behandling uten at det ga ønsket effekt.

Om metodevurderingen

Om sykdommen:

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, og den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (insidens menn : kvinner er 3:1). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder. Gjennomsnittsalder (median) på diagnosetidspunkt er 71 år for menn og 69 år for kvinner. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse. Disse pasientene er likevel utsatt for risiko for residiv (tilbakefall), og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut.

I 2015 ble det i Norge registrert 1731 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinrør og urinleder. De aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Ved utgangen av 2015 levde 13382 personer i Norge med diagnosen blære-, urinleder- eller urinrørskreft.

Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag, og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene ved diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren til at pasientene dør. I 2015 døde 373 pasienter av kreft i urinblære, urinleder eller urinrør. Dette er en alvorlig sykdom, beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap ca. 14 QALY.

Om behandlingsmetodene:

Nivolumab (Opdivo®) er godkjent til behandling av ulike kreftsykdommer. I denne anledning er nivolumab (Opdivo®) indisert som monoterapibehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi. Omtrent 200-225 pasienter vil hvert år være aktuelle for denne behandlingen.

Nivolumab (Opdivo®) tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler, såkalte PD-1-hemmere. Nivolumab (Opdivo®) nytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe svulstcellene. Nivolumab (Opdivo®) gis som intravenøs behandling hver andre uke. Behandlingslengde er imidlertid uklart utfra innsendt dokumentasjon.

Ifølge de nasjonale retningslinjene foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjebehandling av disse pasientene. Per dags dato er vinflunin (Javlor®) det eneste godkjente preparatet for denne behandlingslinjen. Kliniske eksperter i Norge bekrefter at vinflunin (Javlor®) også benyttes på enkelte norske sykehus. Et annet alternativ er kombinasjonen karboplatin/paklitaksel. Det kan synes som at kombinasjonen karboplatin/paklitaksel brukes i minst like stor grad som vinflunin (Javlor®) i norsk klinisk praksis.

Dokumentasjon og effekt:

Nå er pembrolizumab (Keytruda®) innført for samme indikasjon, jf. Beslutningsforum sak 24-18 i. Effekten av nivolumab (Opdivo®) er dokumentert gjennom en enarmet fase II-studie. De helseøkonomiske analysene innsendt av BMS tar utgangspunkt i vinflunin (Javlor®) som komparator gjennom en indirekte sammenligning. Analysen inneholder også en sammenlikning mellom nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®). SLV har valgt pembrolizumab (Keytruda®) som komparator i denne metodevurderingen.

Nivolumab (Opdivo®) viser en litt dårligere effekt enn pembrolizumab (Keytruda®) i den indirekte sammenligningen, men konfidensintervaller er overlappende og det er tekniske utfordringer i modellen. SLV mener det ikke er grunnlag for å anta at det er ulik effekt mellom de to legemidlene. Det er altså noe usikkerhet knyttet til denne vurderingen. Basert på resultater for andre indikasjoner for både nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®), den sammenfallende virkemekanismen, resultatene fra de aktuelle studiene som det er vist til i metodevurderingene og den indirekte sammenligningen mellom nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®), anser SLV det som sannsynlig at de to PD-1 hemmerne vil ha likeverdig effekt hos pasienter med urotelialt karsinom som har hatt progresjon på tidligere kjemoterapibehandling.

Pris og budsjettkonsekvenser:

Pembrolizumab (Keytruda®) ble besluttet innført til denne pasientgruppen i Beslutningsforum sak 24-2018. Det er i denne saken ikke gjort en fullstendig helseøkonomisk analyse. Immunterapi for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom etter tilbakefall på platinabasert kjemoterapi, er aktuelle som en del av LIS onkologi anbudet.

Nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®) har ifølge metodevurderingen lik indikasjon og virkningsmekanisme (effekt og sikkerhet). Dette muliggjør en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet. SLV mener nivolumab (Opdivo®) kan anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med pembrolizumab (Keytruda®) dersom prisen, inkluderte reise- og administrasjonskostnader, er lik eller lavere enn for pembrolizumab (Keytruda®).

Budsjettberegningene var usikre og forenklete. Det vil ikke være aktuelt å behandle pasientene sekvensielt med nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®). Budsjettkonsekvensen er lik for disse legemidlene. SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab (Keytruda®)/nivolumab (Opdivo®) til behandling av urotelialt karsinom vil være om lag [REDACTED] NOK per år i år fem (maks AUP). Budsjettvirkningen beregnet med LIS AUP er omtrent [REDACTED] NOK per år i år fem. Disse budsjettkonsekvensene er betydelige, men siden pembrolizumab (Keytruda®) allerede er innført, vil en innføring av nivolumab (Opdivo®) på denne indikasjonen ikke være mer kostnadsdrivende.

Oppsummert har disse to immunterapiene tilsvarende effekt og bivirkningsprofil. SLV mener at nivolumab (Opdivo®) kan inngå i neste LIS-anbud på like vilkår som pembrolizumab (Keytruda®) for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi. Anbudsprsessen vil sikre at nivolumab (Opdivo®) kun tas i bruk dersom kostnaden for behandling med nivolumab (Opdivo®) er lik eller lavere enn kostnaden for behandling med pembrolizumab (Keytruda®), og på denne måten sikre at nivolumab (Opdivo®) har minst like god kostnadseffektivitet som pembrolizumab (Keytruda®) for den aktuelle pasientgruppen. Vi venter at det vil komme mer dokumentasjon om effekt for nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®), og som da kan påvirke en rangering av legemidlene.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV samt prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Pembrolizumab (Keytruda®) er innført på denne aktuelle indikasjonen, og fagdirektørene vurderer at det er tilstrekkelig dokumentert at immunterapi kan være et behandlingsvalg som kan nyttes til pasientgruppen.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja, men det er noe usikkerhet knyttet til denne vurderingen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. Pembrolizumab (Keytruda®) er innført for samme indikasjon.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Pembrolizumab er innført for samme indikasjon. Budsjettkonsekvensene for nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®) er like. Det vil ikke være aktuelt å behandle pasientene sekvensielt med nivolumab (Opdivo®) og pembrolizumab (Keytruda®).
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	I forbindelse med metodevurderingen for pembrolizumab (Keytruda®) fikk vi opplyst at SLV har gjort scenarioanalyser på subgrupper med høyt PD-L1 uttrykk, dette viste ikke store endringer i ICER hvis man selekterte basert på PD-L1 uttrykk.

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg - hurtig metodevurdering
3. Lenke til rapport: [Hurtig metodevurdering - Nivolumab \(Opdivo\). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 05. mars 2018

Sak til beslutning: ID2016_095_Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 19.02.2018 med tittel «Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.", ID2016_095.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 05.03.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen

Seniorrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.12.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.01.2017
Kontakt med produsent opprettet	04.11.2016
Dokumentasjon mottatt	17.07.2017
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	15.09.2017
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	12.12.2017
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	19.02.2017
Dato for klarert i Bestillerforum	05.03.2017
Dato mottatt i RHF-ene	05.03.2017
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling	217 dager

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 38-2018

Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Brodalumab (Kyntheum®) skal ikke tas i bruk til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - Oppfølging av sak 102-2017 - Brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at brodalumab (Kyntheum®) ikke skal tas i bruk til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum hadde denne metoden til vurdering den 20.11.2017 i sak 102-2017, hvor det ble besluttet følgende:

1. Beslutningsforum for nye metoder ønsker å innføre brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Beslutningen om innføring eller ikke innføring av brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis utsettes inntil det foreligger en pris som står i et rimelig forhold til prisen for den valgte komparator og den effektdokumentasjon som lå til grunn i den aktuelle hurtigmetodevurderingen.
3. Brodalumab (Kyntheum®) skal ikke tas i bruk til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, før medikamentet har vært med i anbud og anbudet trer i kraft den 1. mai 2018. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder i henhold til punkt 2 ovenfor, før endelig beslutning.

Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS) har nå gjennomført LIS-anbud for biologiske legemidler, og gitt en anbefaling (vedlegg 2, u. off.). Saken fremmes derfor her på ny og tar med anbefalingen fra LIS i den samlede vurderingen.

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis den 22.08.2016. Statens legemiddelverk (SLV) var forslagsstiller. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Leo Pharma. SLV mottok

dokumentasjon 31.05.2017. Saksbehandlingstiden var 147 dager, inkludert 14 dager i påvente av tilbakemelding fra produsenten.

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. SLV vurderer at sykdommen er alvorlig. Siden Leo Pharma leverte en kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter minst like god effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn for komparator, utførte SLV tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Brodalumab (Kyntheum®) er et nytt legemiddel mot psoriasis som virker ved å hemme effekten av interleukin 17. I denne metodevurderingen sammenlignes brodalumab (Kyntheum®) med andre biologiske legemidler mot psoriasis. SLV vurderte i metodevurderingen om det har tilsvarende effekt og sikkerhet, og om det dermed kan inngå i LIS-anbudet.

Brodalumab (Kyntheum®) er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling. Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Biologiske legemidler til bruk ved autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. I LIS-anbudet er det åpnet for at legen kan velge et annet legemiddel dersom det er dokumentert ulik effekt i sammenlignende studier. Metodevurderingen viser til studier der det er dokumentert ulike effekter av de ulike behandlingsalternativene. SLV vurderer at effekten og sikkerheten til brodalumab (Kyntheum®) er minst like god som ved dagens standardbehandling, og har vurdert at det er akseptabelt å nytte en kostnadsminimeringstilnærming. Forholdet mellom kostnad og nytte er ikke vurdert i sammenligningene av de ulike alternativene. Man vet derfor ikke hvor mye høyere pris som kan rettferdiggjøres på bakgrunn av bedre effekt i disse studiene.

I følge kliniske eksperter blir føringer fra LIS-anbudet fulgt. Biologiske legemidler administreres ulikt, noen som injeksjon og noen som infusjon. Brodalumab (Kyntheum®) administreres ved subkutan injeksjon. Om lag 3 000 - 5 000 pasienter er aktuelle for behandling med brodalumab (Kyntheum®) hvert år i Norge.

SLV valgte ustekinumab (Stelara®) som hovedkomparator i analysen. Ustekinumab (Stelara®) er med i LIS-anbudet. Effekten av brodalumab (Kyntheum®) ved plakkpsoriasis er dokumentert gjennom kliniske studier hvor brodalumab (Kyntheum®) er sammenlignet med ustekinumab (Stelara®) og placebo. Det er benyttet sykdomsspesifikke skalaer og tilgjengelige livskvalitetsdata. SLV mener at effekten er godt dokumentert og at analysene støtter at brodalumab (Kyntheum®) er minst like god som ustekinumab (Stelara®). SLV mener det er tilstrekkelig godt dokumentert at det ikke er forskjeller av betydning i bivirkningsprofilen mellom ustekinumab (Stelara®) og brodalumab (Kyntheum®).

Siden effekten av legemiddelet er minst like god som effekten av komparator, mener SLV at en kostnadsminimeringstilnærming er tilstrekkelig. Brodalumab (Kyntheum®) kan kun anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med de biologiske legemidlene dersom prisen er lik eller lavere enn det biologiske legemidlet som det sammenlignes mot. Dersom effektforskjeller mellom brodalumab (Kyntheum®) og biologiske legemidler skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for brodalumab (Kyntheum®), må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Resultatet av neste anbud vil være gjeldende fra 01.05.2018. Vi har fra LIS (vedlegg 2, u.off.) fått opplyst at [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Her er en oversikt over årskostnader (for indikasjonen alvorlig plakkpsoriasis) for utvalgte produkt i dette anbudet (u.off):

Legemiddel	Kostnad 2 år	Normalår

Tabell 1 Årskostnader - AUP inkl. moms

Det første året vil ha høyere kostnader siden oppstartsdoseringene er høyere enn vedlikeholdsdosering.

Vi har ikke kostnadseffektopplysninger med dagens pris. Dersom brodalumab (Kyntheum®) skulle tas i bruk, vil dette ha ført til økte utgifter. Det er vanskelig å anslå hvordan dette vil slå ut i klinisk praksis.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, innspill fra LIS samt prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Fagdirektørene anbefaler at beslutningen om å innføre brodalumab (Kyntheum®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne utsettes inntil det foreligger en pris som står i et rimelig forhold til prisen for den valgte komparatoren og den effektdokumentasjonen som lå til grunn i den aktuelle hurtige metodevurderingen.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte	Ja.

	Metode	Kommentar
	kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper. Det er ellers ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	Siden studier viser at det kan være effektforskjell mellom ulike behandlingsalternativer, kan det ved senere LIS-anbud vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene.

Vedlegg og lenker:

1. Vedlegg 1 Innspill Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS) (unntatt offentlighet)
2. Vedlegg 2 kostnadstall (unntatt offentlighet)
3. Lenke til rapport: [Hurtig metodevurdering - Brodalumab \(Kyntheum\) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis](#)

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 39-2018

Dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, presisering av beslutning i sak 10-2018

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. en presisering som gjelder dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Dimetylfumarat (Skilarence®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling og som

- allerede er behandlet med biologiske legemidler og ikke har respons på disse.
eller
- allerede er behandlet med biologiske legemidler og er intolerante mot disse.
eller
- er uegnet for behandling med biologiske legemidler.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *en presisering som gjelder dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 05.03.18

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 09.03.18 - En presisering som gjelder dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler følgende beslutning:

Dimetylfumarat (Skilarence®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling og som

- Allerede er behandlet med biologiske legemidler og ikke har respons på disse.
eller
- Allerede er behandlet med biologiske legemidler og er intolerante mot disse.
eller
- Er uegnet for behandling med biologiske legemidler.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 10-2018:

Dimetylfumarat (Skilarence®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling dersom det gis lik eller lavere pris i neste TNF-BIO anbud enn dagens prisnivå.

Dimetylfumarat (Skilarence®) skal ikke tas i bruk til behandlingen av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, før det har vært med i LIS-anbud og før anbudet trer i kraft den 1. mai 2018.

De regionale helseforetakene har nå mottatt fra Statens legemiddelverk (SLV) et notat som klargjør forhold knyttet til hurtig metodevurderingen av dimetylfumarat (Skilarence®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk

medisinsk behandling. Det presiseres at dimetylfumarat (Skilarence®) kun er vurdert som kostnadseffektiv for pasienter som allerede har fått behandling med biologiske legemidler og behandlingen har feilet, eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler. Det er også påpekt at dimetylfumarat (Skilarence®) har vesentlig dårligere effekt enn biologiske legemidler. Saken fremmes her på ny for å presisere at anbefalingen ikke gjelder hele pasientpopulasjonen.

Om metodevurderingen

I metodevurderingen vurderte Legemiddelverket behandling med dimetylfumarat (Skilarence®) i to forskjellige pasientpopulasjoner:

1. Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling.
2. Pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler.

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 70-90 % av alle tilfellene. Ved beregning av alvorlighetsgrad for pasientgruppen, hvor dagens behandling er definert som best supportive care (BSC), har SLV valgt å bruke gjennomsnittsalderen på pasientene fra hovedstudien, som var 44 år. Absolutt prognosetap (APT) er beregnet til 2,7 QALY. Beregning av alvorlighetsgrad i en tidligere metodevurdering av apremilast (Otezla®) for pasienter med psoriasis tilsa et APT på ca. 5 QALY. Forskjellen i APT mellom disse to metodevurderingene kan forklares med valg av ulike modeller og forutsetninger i modelleringene (f.eks. tidshorisont, effektdokumentasjon for dagens behandling, etc.).

Dimetylfumarat (Skilarence®) har markedsføringstillatelse (MT) for behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis.

Dimetylfumarat (Skilarence®) er et immunmodulerende middel med antiinflammatoriske og immunregulerende egenskaper. Svært vanlige bivirkninger av dimetylfumarat (Skilarence®) er gastrointestinale sykdommer (diaré, magesmerter, kvalme), rødme/flushing, lymfopeni og leukopeni. Vanlig forekommende bivirkninger er oppkast, dyspepsi, forstoppelse, ubehag i magen, flatulens, nedsatt appetitt, hodepine, parestesi, erytem, følelse av svie i huden, kløe, tretthet, varmekfølelse, asteni, økte leverenzymmer, eosinofili og leukocytose. Klinikere SLV har vært i kontakt med forventer at dimetylfumarat (Skilarence®) vil brukes enten før oppstart med biologiske legemidler, eller istedenfor BSC hos pasienter som har en kontraindikasjon, er intolerante, som ikke har respondert på biologiske legemidler, eller som ikke oppfyller kriteriene for slik behandling. Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Det finnes europeiske retningslinjer og en europeisk konsensusrapport som definerer behandlingsmål for moderat og alvorlig psoriasis, og her oppgis definisjoner av alvorlighetsgrad for psoriasis. SLV antar at det er

disse europeiske retningslinjene som brukes i norsk klinisk praksis. 236 pasienter vil være aktuelle for behandling i det femte budsjettåret.

Komparator vil variere med hensyn til hvilken indikasjon legemiddelet er gitt på:

Indikasjon	Aktuell komparator
Pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling	Biologiske legemidler (infliksimab)
Pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller har kontraindikasjon mot biologiske legemidler	BSC (Apremilast (Otezla®), men det har tidligere blitt metodevurdert og er ikke tatt i bruk)
Pasienter som det ikke er aktuelt å behandle med biologiske legemidler (f.eks. ikke oppfyller kriteriene for behandling med biologiske legemidler)	BSC (Apremilast (Otezla®), men det har tidligere blitt metodevurdert og er ikke tatt i bruk)

Tabell 1 Aktuelle komparatorer

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på to kilder; en randomisert fase III-studie¹ og en nettverksmetaanalyse (NMA). Studien inkluderte 671 pasienter som fikk behandling med enten dimetylfumarat (Skilarence®), Fumaderm (et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss tre monoetylfumaratsalter, ikke markedsført i Norge²) eller placebo. Behandling med dimetylfumarat (Skilarence®) viste effekt i uke 16 sammenliknet med komparatorene (Fumaderm og placebo). Effektdata fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen som sammenlikner dimetylfumarat (Skilarence®) med best supportive care (BSC). NMA-analysen inkluderte 40 randomiserte studier med biologiske legemidler. Ingen av de randomiserte studiene i NMAen inkluderte direkte sammenlikning av dimetylfumarat (Skilarence®) mot biologiske legemidler. Resultatene fra analysen viste at dimetylfumarat (Skilarence®) var bedre/mer effektiv enn placebo, og mindre effektiv sammenliknet med alle de biologiske behandlingsalternativene inkludert i analysen (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab). Effektdata fra NMA inngår i den helseøkonomiske sekvensanalysen som sammenlikner dimetylfumarat (Skilarence®) med biologiske legemidler. SLV mener at det er en svakhet at det ikke finnes direkte sammenlikning mot relevant aktiv kontrollarm (komparator), noe som ville gitt et bedre bilde av den reelle effektstørrelsen. Effektdata for infliksimab er hentet fra nettverksmetaanalysen og effektdata for BSC er hentet fra placeboarmen i studien³.

Resultatene viste som nevnt at dimetylfumarat (Skilarence®) hadde bedre effekt enn placebo, men hadde lavest effekt sammenliknet mot de biologiske komparatorene. Legemiddelfirmaet

¹ BRIDGE-studien

² Markedsført i Tyskland

³ Komparatorer i BRIDGE-studien er Fumaderm og placebo. Ettersom Fumaderm ikke har markedsførings-tillatelse i Norge (noe foreskrives via godkjenningfritak). SLV har derfor valgt å se bort fra denne som komparator i modellen.

Almirall har gitt en rabattert pris for dimetylfumarat (Skilarence®) i forbindelse med LIS-anbudet for 2018. SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av dimetylfumarat (Skilarence®) står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, og har vurdert kostnadseffektiviteten av (1) dimetylfumarat (Skilarence®) når det brukes før behandling med biologiske legemidler og mot (2) BSC. I følge SLV er det ikke mulig å etablere en pålitelig IKER og konkludere om kostnadseffektiviteten av (1) dimetylfumarat (Skilarence®) når det brukes før behandling med biologiske legemidler. Dette er til dels på grunn av sekvensene brukt i analysen og måten komparator-sekvensene er modellert på, samt kostnadseffektiviteten av dimetylfumarat (Skilarence®) sammenliknet direkte mot infliksimab uten bruk av sekvenser. Når det gjelder dimetylfumarat (Skilarence®) sammenliknet mot (2) BSC, har SLV justert på flere forutsetninger og måten de er modellert på i analysen. Sammenlignet med BSC er merkostnad da ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maks AUP). Med dagens tilbudte LIS-prisrabatt (LIS-AUP), som gjelder fra 01.05.2018, er merkostnad for dimetylfumarat (Skilarence®) sammenliknet med BSC ca. [REDACTED] NOK per vunnet QALY. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Basert på disse resultatene mener SLV at dimetylfumarat (Skilarence®) sammenliknet mot BSC er en kostnadseffektiv behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og bør ses i sammenheng med dagens konkurrerende behandlinger. Når den rabatterte prisen legges til grunn i budsjettberegningene vil budsjettkonsekvensene utgjøre ca. [REDACTED] NOK i år fem. Dersom maksimal AUP legges til grunn, vil budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk dimetylfumarat (Skilarence®) ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis være om lag [REDACTED] NOK per år i år fem.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV samt prioriteringsmeldingen, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Fagdirektørene anbefaler at dimetylfumarat (Skilarence®) kan innføres under de vilkår som er anført i anbefalingen til beslutning.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er en svakhet at det ikke finnes direkte sammenlikning mot relevant aktiv kontrollarm (komparator).
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være	Se kommentar over. SLV har gjort en vurdering og skriver at det er forskjeller, men at de ikke har avgjørende innvirkning på

	Metode	Kommentar
	aktuell i den norske kliniske praksisen?	kostnadseffektivitetsresultatene for pasientpopulasjonen som får støttebehandling (BSC) i dag.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja. SLV har gjort en vurdering av dette i forhold til kostnadseffektivitetsresultatene og sammenlignet hvordan dette er gjort i tilsvarende metodevurderinger.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Budsjettkonsekvensen kan ifølge metodevurderingen bli ca. [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, med de avgrensingene som er anbefalt.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	Tilbudsprisen vi har på dimetylfumarat (Skilarence®) er en pris gitt inn i 2018 anbudet, og gjelder fra 01.05.2018.

Tabell 2 Kommentarer/vurderinger gjort av fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen

Vedlegg og lenker:

1. Vedlegg 1 Notat fra SLV – u.off.
2. Lenke til rapport: [Hurtig metodevurdering - Dimetylfumarat \(Skilarence\) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis](#)

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 40-2018

Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Formål

Vedlagt oversendes oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert pr. 6. mars 2018. Det er lagt inn to nye metodevurderinger siden forrige oppdatering i februar 2018 (merket med **gult**).

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder pr. 6. mars 2018 tas til orientering.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder,
oversikt pr. 6. mars 2018

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepreis	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja

	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiration	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompenst cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud

	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonakog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Ikke besluttet enda
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_098	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvade	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkelcancer 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal mukselatrofi	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter

	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxil	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Ikke besluttet enda
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Ikke besluttet enda
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ikke besluttet ennda
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA*	ikke besluttet

Møtedato: 9. mars 2018

Arkivnr.:
2014/182-335/012

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 41-2018

Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. Notat fra Trine B. Haugen, professor i biomedisin, Høgskolen i Oslo og Akershus (oversendt pr. e-post 23. august 2017) ad. Kommentarer til «FreeStyle Libre-systemet for egenmåling av blodsukker: en hurtigmetodevurdering»
2. E-post fra generalsekretær Bjørnar Allgot, Diabetesforbundet av 21. juni 2017 med innspill til metodevurderingen av Freestyle Libre

Forslag til beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Bodø, den 6. mars 2018

Lars Vorland
Adm. direktør

Møtedato: 9. mars 2018
Arkivnr.:
2014/182-335/012

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 41-2018/1

**Notat fra Trine B. Haugen, professor i
biomedisin, Høgskolen i Oslo og Akershus
(oversendt pr. e-post 23. august 2017) ad.
Kommentarer til «FreeStyle Libre-systemet for
egenmåling av blodsukker: en
hurtigmetodevurdering»**

Se vedlagt kopi.

Kommentarer til «FreeStyle Libre-systemet for egenmåling av blodsukker: en hurtigmetodevurdering»

Trine B. Haugen, professor i biomedisin, Høgskolen i Oslo og Akershus

- 1) Rapporten konkluderer med at kunnskapsgrunnlaget kan tyde på økt pasienttilfredshet og reduksjon i varighet og hyppighet av hypo- og hyperglykemi-episoder og økt tid i et gunstig glukoseområde. Samtidig synes det som om alvorlige hendelser er som ved bruk tradisjonelle blodsukkermåling.

Min kommentar: En antydning om en forbedring i viktige mål ved diabetesbehandling bør tillegges vekt allerede nå, spesielt for personer med type 1-diabetes. Dette er en gruppe som ikke har utsikter til helbredelse, mange lever med sykdommen fra barne-/ungdomsårene, som dermed berører også en tredje part i stor grad; foreldrene. For denne gruppen har forbedret utstyr stor betydning.

- 2) Konklusjon i rapporten: For HbA1c og livskvalitet er det ingen forskjeller.

Mine kommentarer: HbA1c - Ut fra tidligere erfaringer kan det vel med forsiktighet antas at det er gunstig for langtidsblodsukkeret å måle hyppigere, som en konsekvens av at målingene er raskere og enklere å utføre (et faktum som neppe kan motsies hvis man har sett hvordan ulike egenmålinger foretas). Det er godt dokumentert at da egenmålinger ble en realitet for noen tiår tilbake, gikk langtidsblodsukkeret ned blant personer med type 1-diabetes. Hvor viktig er det at ny dokumentasjon samles inn før dette produktet blir et tilbud til relevante grupper, gitt konklusjonen i rapporten (kanskje positiv effekt, ikke negativ), avveid mot brukernes behov og ønsker? Er det etisk akseptabelt å vente?

Livskvalitet - Sannsynligvis er selve stikkingen i finger en vanesak hos personer som foretar målinger mange ganger om dagen i årevis, men det er vel likevel sannsynlig at det vil oppleves som en fordel å slippe alle stikkene, 'blodsølet', den korte tiden for å måle og indikasjonen om at blodsukkeret er på vei opp eller ned. Hvor mye vitenskapelig dokumentasjon må foreligge for å vise dette? Kunne det gjøres en skjønnsmessig vurdering? Selv om det ikke er vitenskapelig, kunne det være nyttig å se på ytringer fra de unge brukerne på sosiale medier.

- 3) Rapporten konkluderer med økte kostnader, også for type 1-diabetes.

Min kommentar: Jeg har ikke gått dypt inn i beregningen, men stusser ved antall strips per dag ved egenmålinger, satt til 5,4 for personer med type 1-diabetes, med forbehold om at jeg har forstått det rett. Jeg tror det er en betydelig underestimering og vil tro at det i hvert fall for unge, aktive mennesker ligger på rundt 8-10. Ved å se på prisene tyder en omtrentlig beregning på at det er like store kostnader for måling med Freestyle Libre som ved 8-9 tradisjonelle målinger per dag. Disse tallene er vel tilgjengelig et sted, og en rask 'brukerundersøkelse' (leger eller pasienter) vil også kunne antyde hva antallet ligger på. Hvor kortsiktig/langsiktig bør en modell ta høyde for? Hvor enkelt er det å vurdere kostnadseffekt av foreldres jobbfravær? Enklere nattmålinger kunne tenkes å ha en gunstig effekt.

- 4) Rapporten slår fast at FreeStyleLibre må sammenlignes med andre metoder for kontinuerlig blodsukkermonitoring.

Min kommentar: Freestyle Libre er en type kontinuerlig måler, men kan ikke direkte sammenliknes med de andre systemene for kontinuerlig måling, se også lenke til slutt. Freestyle Libre vil for flertallet av brukerne være en erstatning for de tradisjonelle punktmålingene. Det er overraskende at dette ikke er mer tydelig for de som gjør vurderingen og kommenterer denne. Et mindretall av personer med diabetes har behov for kontinuerlig monitorering, og det er foreløpig heller ikke optimale systemer for dette. Bla. kan alarm utløses lett hvis det oppstår barrierer (over en viss avstand eller gjenstander) mellom monitor/sensor som kan utløse alarm uten grunn, f eks om natten.

Kunnskap om nye produkter synes typisk å være størst hos barneleger, som raskt blir kjent med nye produkter via etterspørsel fra foreldre og ungdom, som raskt orienterer seg i markedet. Innlegget til Jenssen og Bangstad i Dagens Medisin og en artikkel som forklarer forskjellene mellom de vanlige kontinuerlige målerne og 'flash'-typen, som Freestyle, er: <https://bestprac.no/kontinuerlige-vevsglukose-malere-flash-glukosemalere-og-insulinpumper-status-anno-2017/>

I den siste nevnes ad bruk:

«De fleste av CGM-ene som finnes på markedet i dag må kalibreres omtrent to ganger i døgnet. Det vil si at du må måle blodsukker på vanlig måte og legge inn verdien på monitoren. Monitoren vil da tilpasse seg den "sanne" verdien. Sensorene i CGM-systemene vi har per i dag kan ligge inne i fem til syv dager, avhengig av hvilket system som brukes.

En FGM ansees som en mellomting mellom en vanlig CGM og et blodsukkerapparat. Monitoren til freestyle libre har også en integrert blodsukkermåler. Ingen kalibrering er nødvendig. Sensoren kan ligge inne i 14 dager før den må byttes.»

Til slutt synes jeg det er naturlig å spørre om det i tilfellet med Freestyle Libre, som allerede er på markedet, er et overdrevet krav til vitenskapelig dokumentasjon. Særlig på bakgrunn av alle de ulike tradisjonelle blodsukkermålerne som er inkludert i refusjonsordningen. Mange av disse måler svært ulikt, noe jeg selv har erfart i noen populasjonsstudier der vi har benyttet ulike typer. Disse gjennomgår en test for presisjon, nøyaktighet, reproduserbarhet, brukervennlighet mm, men det er ikke snakk om å vurdere HbA1C, livskvalitet, andre kliniske mål osv. Det er selvsagt ikke helt sammenliknbar, men likevel relevant på bakgrunn av uklarheter om hva slags type utstyr Freestyle Libre er og hvilket det skal dekke. 'Aim of the study' burde vel vært bedre diskutert i denne prosessen.

Møtedato: 9. mars 2018

Arkivnr.:
2014/182-335/012

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 41-2018/2

**E-post fra generalsekretær Bjørnar Allgot,
Diabetesforbundet av 21. juni 2017 med
innspill til metodevurderingen av Freestyle
Libre**

Se vedlagt kopi.

Fra: [Bjørnar Allgot](#)
Til: [Øistein Myhre Winje](#); [Vorland Lars](#); cathrine.lofthus@helse-sorost.no; Herlof.Nilssen@helse-vest.no; stig.slordahl@helse-midt.no; bjorn.guldvog@helsedir.no; olavvalen.slattebrekk@helsedir.no; [Paulke Karin Emmy Liska](#)
Kopi: [Linda Markham](#); [Tea Kristiansen](#)
Emne: Beslutningsforums møte 23. juni
Dato: 21. juni 2017 15:10:06
Vedlegg: [image003.png](#)
[Innspill til metodevurderingaen FGM.PDF](#)

Til Beslutningsforum,

Vedlagt følger Diabetesforbundets kommentarer og metodekritikk til FHIs hurtige metodevurdering av systemet Freestyle Libre. Vi er usikre på om denne saken skal behandles i det ekstraordinære møtet i Beslutningsforum 23. juni. Vår erfaring med Nye Metoder så langt er ikke preget av åpenhet og brukermedvirkning. Vi velger derfor å sende denne eposten til dere nå.

Kunnskapsbasert praksis tilsier at forskningsdata, klinisk erfaring og brukerpreferanser og brukerkunnskap til sammen danner grunnlag for beslutninger. Vi mener FHI kun har samlet begrenset kunnskap og utelatt brukerkunnskapen. I Prioriteringsmeldingen som det var stor enighet om i Stortinget var åpenhet og brukermedvirkning sentrale, nye instrumenter for å sikre gode prosesser. Slik er det ikke i Nye Metoder. Metoderapporten var unntatt offentlighet fra 6. juni og planen var at den skulle være unntatt offentlighet inntil Bestillerforum hadde behandlet den 16. juni. Vi fikk den frigjort fredag 9. juni kl. 16.30.

Det er gjort en HTA i Frankrike, ferdigstilt i 2016, som anbefaler bruk av FGM som alternativ ved diabetes. I de andre nordiske landene er Freestyle Libre i bruk med refusjon. På barneavdelingen i Gøteborg med 500 barn har man fått ned HbA1c med 1 prosentpoeng etter at man har tatt i bruk FGM og CGM. Det er 60.000 som bruker FGM/CGM i Sverige. Saken har vært oppe 3 ganger i Stortingets spørretime og det er meget stor interesse for dette blant barn, unge, foreldre, voksne og pårørende i Norge.

Vi ber om at våre momenter legges inn i deres behandling av saken og ber om å få oversendt referatet med beslutningene deres snarest mulig.

Med vennlig hilsen

Bjørnar Allgot
generalsekretær
diabetesforbundet

mobil: [901 77 631](tel:90177631)
sentralbord: [23 05 18 00](tel:23051800)

Att: Julia Bidonde,
Folkehelseinstituttet
Nye Metoder

Vår ref. Oslo, 2. mai 2017

Freestyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single Technology Assessment

- Feedback from The Norwegian Diabetes Association

The Norwegian Diabetes Association is grateful for the opportunity to give our feedback to the assessment of Freestyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System.

We are an interest organization for people with diabetes, their families and health care professionals. We are in daily contact with patients and their families through diabetes “hot line” and social media. The organization also have an extended network of health professionals, and an advisory board consisting of leading diabetes expertise in Norway.

1. Diabetes and self management

Diabetes – both type 1 and type 2 – demands a very high level of self-management, probably more than any other disease. Diabetes affects the patient’s life continuously – and vice versa. Multiple factors has an influence, and the patient has to monitor the blood glucose level several times a day, to try and keep it stable enough to avoid hypo- or hyperglycemias and low enough to prevent a raised HbA1c-level. For most persons with diabetes this can be a very challenging task, regardless of the duration of the disease. According to the two diabetes registries in Norway, the majority of people with type 1 fail to reach their treatment targets.

1.2 Freestyle Libre (FGM)

People with diabetes are dependent on different medical devices and technological solutions for their self-management. Based on clinical and user experience we see that Flash Glucose Monitoring (FGM) has several fundamental advantages compared with SMBG:

- The FGM-sensor is more or less painlessly attached once every fortnight.
- The threshold for measuring the blood glucose during the day is much lower, when you do not have to get blood out of your already perforated fingertip. This reduces both the amount of pain and blood spill.
- Reducing pain also reduces the conflict level in families with children who have diabetes.
- Use of FGM makes cooperation with schools and kindergarten easier.

- The FGM-reader gives various reports – i.e. giving the patient information about the crucially important movements and trends in the blood glucose level. This makes it a lot easier to find the correct insulin doses and/or amount of carbohydrates.
- FGM provides easy access to both the glucose level, the last eight hours of regulation and the trend arrows indicating whether the level is rising, falling, rising fast, falling fast or is stable. For the user this enhances the important experience of coping with the blood glucose challenges, which is a major psychological aspect.

2. Comments on the HTA methodology

The HTA methodology used in this assessment excludes other sources of knowledge than RCTs. This weakens the foundation of decision making. We strongly recommend including elements from knowledge based practice, where decisions are based on systematically obtained research based knowledge, experience based knowledge and patient's knowledge and needs. This approach will improve the decision-making basis and quality of the assessment.

The recently published guidelines for diabetes in Norway (2016) are founded on such knowledge based practice. Research, clinical experience and user experience are assessed collectively against desirable and undesirable consequences of suggested recommendations. In this process, decisions on topics where little or no research based knowledge was found, clinical knowledge and user experience were taken into account.

Technology such as FreeStyle Libre should be evaluated in a different way than pharmacotherapy, because of the fundamental differences, for instance the importance of user interface and satisfaction. Therefore, we will argue that single arm studies and real world data should be included in the evaluation to give a more complete picture.¹ When a new pharmacotherapy is introduced, it may be used for 10–15 years, but a glucose monitoring device (CGM/FGM) is outdated approximately two years after introduction.

2.1 The French HTA (12 July 2016)

French National Committee for Evaluation of Medical Equipment and Health Technology concluded:

Freestyle Libre is considered to be adequate considering its diagnostic value and public health value, as well as reduction in severity in type 1 and type 2 complications. Due to the expected reduction of long-term complications in diabetes and cases of severe hypoglycaemia and the severity of the disease, the French committee assess that Freestyle Libre has a value for public health.

We must emphasize that the french HTA includes a wider range of studies and dialogue with both users and clinical experts.

3. Comments to the assessment of clinical effectiveness and safety

Randomized controlled studies have its strength in a homogenous group of people being randomized to either intervention or control. First of all the study population is different from the general

¹ Attachement 1. List of relevant published clinical trials, manuscripts and abstracts

population and is mostly uniform as well as compliant. The RCT may therefore provide data more on the efficacy of the intervention than the effectiveness itself.

The assessment is based on two RCTs, one regarding diabetes type 1 and the other regarding type 2. These are two different diseases, hence pooling the two study populations is like comparing apples and pears. This can explain the heterogeneities. Furthermore, the study population differ from the Norwegian diabetes population in regard to the average HbA1c, which in Norway is 8,0 % for both children and adults with type ²

The QoL-assessment in the two studies do not cover important factors for the patient in using Freestyle Libre, like fundamental psychological aspects such as motivation and coping. For many families with children having diabetes, using FreeStyle Libre provides an increased sense of security. Furthermore, for many adolescents managing diabetes can be difficult in social settings, and the use of FGM can make measuring glucose easier and more discreet.

It could be anticipated that the provision of comprehensive glucose data for up to 14 days, from a system that is easy to use, with reduced pain and burden for the user where there is no requirement for finger prick calibration, could support enhanced diabetes management.

As mentioned, FGM and other methods of measuring glucose have a great impact on the patients' self-management. Hence, the importance of user satisfaction and the views from the user must be given more weight.

4. Comments on the economic evaluation and budget impact analysis

It is unclear how the negative effects of hypoglycemia are incorporated into the cost-effectiveness analysis. Time spent in hypoglycemia is an important outcome, and in itself associated with micro- and macro cardiovascular endpoints³.

The budget impact analysis is based on two scenarios; (1) cost related to adoption of FreeStyle Libre (2) cost without adoption of FreeStyle Libre, with the assumption of a 100 % adoption to Freestyle Libre in scenario (2). This is, in our opinion, a wrong assumption and does not take into account the use of continuous blood glucose monitors (CGM). Data from Sweden show that after adopting Freestyle Libre, 45 percent of children with type 1 diabetes use FGM while 45 percent use CGM. In adults with type 1 diabetes, the number was 30 percent CGM and 40 percent FGM. When considering the whole "tool box" in diabetes management, it is plausible that a number of patients will prefer FGM to CGM. In Sweden the cost of one CGM sensor is triple the cost of a FGM sensor.

5. Concluding remarks

The FreeStyle Libre system is user friendly, leads to a better and more precise self management for a lot of users – and is a natural part of the tool box available for persons with a disease where there is no phase response, but on the other hand individual considerations from person to person, from day to day.

² The Norwegian Childhood Diabetes Registry
The Norwegian Registry for Diabetes in Adults

³ Zoungas S et al. *Adverse Clinical Outcomes among Patients with Severe Hypoglycemia*. N Engl J Med 2010; 363
Frier et al. *Hypoglycemia and Cardiovascular Risks*. Diabetes Care 2011;34:S131-7

For children with diabetes (and their parents) FGM is a much easier and less painful way of staying in control and live active lives like their friends do.

The Norwegian Diabetes Association is critical to the lack of relevant studies included in this assessment. Moreover, it is our strong opinion that this assessments methodological framework does not cover all necessary aspects of medical devices for measuring glucose.

The assessment is based on narrow and inadequate knowledge, lacking both the clinical and user perspective.

Basing the assessment on only two RCTs excludes other studies, which can give a broader view and a better decision foundation. These studies show a general view of Libre reducing HbA1c and where the self-estimated ability to achieve satisfactory glucose control is improved. The self-estimated treatment satisfaction is highly improved for both children and adults.

Commissioner Forum RHA (Bestillerforum) emphasized in their meeting June 13 2016 that there was a need for a HTA on Freestyle Libre to assess:

- Precision and accuracy
- Does the system need calibration
- The practical benefits for the patient in daily use
- What can this system can perform in the real world

In our opinion, these aspects are not addressed fully in this HTA.

Møtedato: 9. mars 2018

Arkivnr.:
2014/182-336/012

Saksbehandler:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 6.3.2018

Sak 42-2018

Eventuelt