

NYE METODER

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 21. mars kl. 15:40-17:40

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

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

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 046-22	Protokoll fra møte 14. februar 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 047-22	Forslag: ID2022_015 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 048-22	Forslag: ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved betatalassemi. Revurdering og oppdeling av ID2019_127.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 049-22	Forslag: ID2022_017 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer. Revurdering og oppdeling av ID2019_127.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 050-22	Forslag: ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 051-22	Forslag: ID2022_029 Robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 052-22	Forslag: ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop til bruk for bedret visualisering og diagnostikk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 053-22	Forslag: ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibular dysfunksjon (TMD).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 054-22	Forslag: ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (Revurdering av ID2019_065.) Ble utsatt i forrige møte. Tidligere sak 023-22	<i>Til drøfting.</i>
Sak 055-22	Metodevarsel: ID2022_035 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 056-22	Metodevarsel: ID2022_036 Efgartigimod alfa til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 057-22	Metodevarsel: ID2022_037 Lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 058-22	Metodevarsel: ID2022_038 Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A	<i>Til drøfting.</i>
Sak 059-22	Metodevarsel: ID2022_039 Olipudase alfa til behandling av barn og voksne med sur sfingomyelinasemangel (Niemann-Picks sykdom).	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 060-22	Metodevarsel: ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 061-22	Metodevarsel: ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.	<i>Til drøfting</i>
Sak 062-22	Metodevarsel: ID2022_042 Tabelecleucel til behandling av Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV ⁺ PTLD).	<i>Til drøfting</i>
Sak 063-22	Metodevarsel: ID2022_043 Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år.	<i>Til drøfting</i>
Sak 064-22	Metodevarsel: ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.	<i>Til drøfting</i>
Sak 065-22	Metodevarsel: ID2022_045 Faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulaødem (DMO).	<i>Til drøfting</i>
Sak 066-22	Metodevarsel: ID2022_046 Faricimab til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).	<i>Til drøfting</i>
Sak 067-22	Oppdrag: ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år. Notat fra Sykehusinnkjøp HF.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 068-22	Oppdrag: ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom om ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 069-22	Arbeid med metodevurderinger hos Statens legemiddelverk Orientering fra Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering.</i>
Sak 070-22	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2021_079, ID2020_077, ID2020_099, ID2021_080, ID2020_013. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 071-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

14.02.2022

man 14 februar 2022, 14:00 - 15:30

Deltakere

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

Møteprotokoll

Sak 022-22 Protokoll fra møte 17. januar 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 17.01.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 023-22 Forslag: ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (Revurdering av ID2019_065.) Til drøfting.

Statens legemiddelverk trenger mer tid til å utarbeide en egnethetsvurdering til Bestillerforum for nye metoder med utgangspunkt i ny informasjon fra Sykehusinnkjøp HF om at en nylig vurdering i LIS-spesialistgruppe tilsier at kombinasjonen avelumab (Bavencio) og aksitinib (Inlyta) ikke sidestilles med de øvrige behandlingene for denne indikasjonen.

Beslutning

Saken utsettes.

Sak 024-22 Forslag: ID2022_013 Diagnostisk test av kalprotektin i synovialvæske (leddvæske) for å oppdage periprostetisk leddinfeksjon (PJI) etter total kne- eller hofteprotese (TKA eller THA) Til drøfting.

Andre alternativ finnes og det kliniske miljøet ser ikke behov for metoden nå.

Bestillerforum for nye metoder prioriterer ikke å gi oppdrag om nasjonal metodevurdering av denne på nåværende tidspunkt.

Beslutning

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

Sak 025-22 Forslag: ID2022_014 KI-løsninger innen radiologi til vurdering av røntgenbilder og andre bildemodaliteter (MR, ultralyd mv.) innen medisinsk radiologi. Til drøfting.

Kunstig intelligens (KI) er et komplekst felt i rask utvikling. En nasjonal metodevurdering vil ikke besvare de regulatoriske og juridiske utfordringene som er knyttet til innføringen av denne typen metoder. Dagens formater for metodevurderinger er heller ikke tilpasset denne typen metoder.

Det er behov for å få utarbeidet et rammeverk som gir støtte til de som vurderer innføring av KI-løsninger.

Bestillerforum for nye metoder er mest sannsynlig ikke riktig oppdragsgiver for å utarbeide et slikt rammeverk.

Helsedirektoratet leder allerede det nasjonale koordineringsprosjektet «Bedre bruk av kunstig intelligens». Det er et samarbeidsprosjekt mellom Helsedirektoratet og de regionale helseforetakene (RHF-ene), kliniske miljøer med flere.

Bestillerforum vil vurdere behov for drøfting av tematikken i et senere møte.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering av kunstig intelligens (KI)-løsninger

innen radiologi.

I påvente av et rammeverk oppfordres helseforetak som vurderer å anskaffe KI-løsninger innen medisinsk radiologi til å bruke mini-metodevurderinger som støtte for beslutninger.

Sak 026-22 Metodevarsel: ID2022_019 Kopanlisib til behandling av voksne med residivert eller refraktær marginalsonelymfom. Til drøfting.

Firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for metoden hos EMA.

Beslutning

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

Sak 027-22 Metodevarsel: ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 028-22 Metodevarsel: ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med R-CHP til behandling av voksne med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 029-22 Metodevarsel: ID2022_022 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 030-22 Metodevarsel: ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 031-22 Metodevarsel: ID2022_024 Regdanvimab (Regkirona) til behandling av covid-19. Til drøfting.

Omikron er på nåværende tidspunkt den dominerende virusvarianten av covid-19 i Norge. Regdanvimab (Regkirona) ser ikke ut til å ha effekt på omikron.

Saken tas videre til drøfting hos interregional ekspertgruppe med representanter fra helseforetak i alle fire regioner, knyttet til Nye metoder.

Beslutning

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

Sak 032-22 Metodevarsel: ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Til drøfting.

Metodenavnet/indikasjonen kan justeres når søknad om markedsføringstillatelse er innvilget.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 033-22 Metodevarsel: ID2022_026 Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet. Til drøfting.

Klinikerinvolvering er nødvendig, blant annet for å definere hvilke pasientgrupper som kan være aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 034-22 Metodevarsel: ID2022_027 Palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for palovarotene til behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Arbeidet med metodevurderingen avventes til det foreligger tilstrekkelig data fra fase 3-studien MOVE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 035-22 Metodevarsel: ID2022_028 Asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for asciminib til behandling av Philadelphia kromosom-positiv (PH+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 036-22 Metodevarsel: ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Til drøfting.

Teduglutid (Revestive) har fra før markedsføringstillatelse til behandling av pasienter ≥ 1 år med kort tarm-syndrom, og er tatt i bruk. Metoden er ikke tidligere metodevurdert, og det er derfor behov for metodevurdering av hele indikasjonen.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 037-22 Brentuksimabvedotin (Adcetris). Metode ID2019_081, med kobling til ID2017_075. Vurdere et eventuelt oppdrag. Notat fra Sykehusinnkjøp HF. (Sak utsatt fra 17.01.2022, sak nr 017-22) Til drøfting.

Det har kommet klinikerinnspill til metoden knyttet til antall behandlingssykluser som benyttes i norsk klinisk praksis.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastisk storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2022_033).

Firma bes om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det

som ble benyttet i studien som lå til grunn for forrige metodevurdering.

Sak 038-22 Oppdrag ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom. Notat fra Sykehusinnkjøp. Til drøfting.

Indikasjonen i oppdraget har ikke fått godkjenning i EMA.

Beslutning

Oppdraget avbestilles. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 039-22 Oppdrag ID2019_084 Endobronkial ventil for reduksjon av lungevolum ved avansert emfysem. Utkast metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Metodenavnet endres til Endobronkial ventil (Zephyr) for reduksjon av lungevolum i behandling av emfysem.

Beslutning

Oppdraget er utkvittert av medlemmene i Bestillerforum for nye metoder den 14.02.2022 og saken sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til beslutning.

Sak 040-22 Oppdrag: ID2021_043_Avalglucosidase alfa som langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. Innspill fra firma om å endre oppdraget. Til drøfting.

Dagens behandling, alglucosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglucosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglucosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.

Beslutning

Nåværende oppdrag ID2021_043 opprettholdes.

Sak 041-22 ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) Og ID2021_137: Nivolumab (Opdivo). Innspill fra firma om å endre oppdraget. Til drøfting.

Beslutning

For ID2021_136 og ID2021_137 endres ordlyden i oppdragets siste avsnittet fra:

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137.

til:

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137 dersom dette er mulig.

Sak 042-22 Legemidler til behandling av covid-19 – status over EMA godkjenning. Til orientering.

Sekretariatet for Nye metoder har opprettet et dokument for å vise status over utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19 i spesialisthelsetjenesten. Listen er kvalitetssikret av Statens legemiddelverk.

Tre legemidler kan være aktuelle å vurdere for bruk i spesialisthelsetjenesten sammen med en interregional ekspertgruppe med representanter fra helseforetak i alle fire regioner, knyttet til Nye metoder. Det gjelder legemidlene: nirmatrelvir og ritonavir (Paxlovid), kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) og regdanvimab (Regkirona).

Beslutning

Sekretariatet for Nye metoder kontakter den interregionale ekspertgruppen med representanter fra helseforetak i alle fire regioner, knyttet til Nye metoder vedrørende videre vurdering av følgende legemidler til bruk i spesialisthelsetjenesten: nirmatrelvir og ritonavir (Paxlovid), kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) og regdanvimab (Regkirona).

Sak 043-22 Årsoppsummering 2021 fra Bestillerforum for nye metoder. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder godkjenner Årsoppsummering for Bestillerforum for nye metoder 2021. Årsoppsummeringen kan publiseres.

Sak 044-22 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_071, ID2021_007, ID2021_040. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 045-22 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

Saksnummer 047-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_015 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Lungekreftforeningen
- Det er grunn til å tro at pasientgruppen med ikke kurabel PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge vil ha nytte av kombinasjonen med ipilimumab (ipi) sammen med nivolumab (nivo) og kjemoterapi, og vi ber om at denne kombinasjonen kan benyttes som et alternativ i første linje.
- Immunterapi med pembrolizumab (pembro) kombinert med kjemoterapi er i dag standard behandling. Denne foreslåtte metoden foreslås som et alternativ til denne standarden, og at legen kan diskutere mulige gevinster og bivirkninger med pasienter før behandling startes.
- Sikkerheten av behandling med ipi-nivo-kjemo er studert i den kliniske studien Checckmate-9LA i første linje. Seriøse bivirkninger (SAE) ble sett i 30% av pasientene i behandling.
- I den kliniske studien KN407, viser subgruppe-analyser at effekten er størst hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk, selv om effekten kan finnes i alle undergrupper (sammenliknet med kjemoterapi alene).
- 20-30 pasienter anses aktuelle for behandlingen årlig.
- Ved kombinasjonen ipi-nivo-kjemo vil sannsynligvis flere pasienter få endokrint relaterte bivirkninger. Dette kan innebære at pasienter får steoidbehandling hjemme, og kommer til polikliniske kontroller, eller det kan innebære innleggelser. Standard behandling med pembro-kjemo der en del av kjemoterapien er et taxan. Dette gir også mye bivirkninger, og kan innebære innleggelser med nøytropeni og feber, eller nevropatier. Ved å bruke denne kombinasjonen er det en lenger periode med kjemoterapi.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV) (hele vurderingen vedlagt):

- SLV vurderte nylig denne kombinasjonen (nivo + ipi + to sykler platinumdublett) for same indikasjon, men uavhengig av histologi og PD-L1-uttrykk i ID2020_056 hvor beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (21.06.2021) ble:
 1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.
 2. Det er ikke vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen er høyere.
- Dette forslaget gjelder altså en metodevurdering av pasienter med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk < 1 % (PD-L1 negativ); Det er et biologisk rasjonale for å tro at disse pasientene kan ha større nytte av å legge CTLA4-hemmer til PD-(L)1-hemmere enn å få PD-(L)1-hemmere alene.
- Begge studiene som omtales i forslaget er stratifisert for PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$ og $< 1\%$, og har publiserte subgrupperesultater for den PD-L1-negative populasjonen. Ingen av studiene var designet med styrke til å faktisk vise effektforskjeller i OS eller PFS i den PD-L1-negative subpopulasjonen.

NYE METODER

- SLV har i samband med andre metodevurderinger fått innspill fra flere onkologiske fagmiljøer på at kombinasjonsbehandling med nivo og ipi er mer toksisk enn hva man ofte ønsker å akseptere til mange av pasientene, som gjerne har relativt høy alder og komorbiditet. Bruken vil derfor trolig avgrenses til enkeltpasienter som er i god form og har stor sykdomsbyrde.
- Med tilgang til individuelle pasientdata og på sikt mer modne data, bør det være mulig å gjøre analyser for å vurdere hvis denne kombinasjonsbehandlingen gir vesentlig mereffekt sammenligna med dagens behandling for pasienter med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk under 1 %. En eventuell metodevurdering må også inkludere sammenligning og vurdering av sikkerhets- og livskvalitetsdata.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Firma: Bristol Myers Squibb Norge
- Kombinasjonsbehandlingen nivo + ipi + 2 sykluser platinumbasert kjemoterapi ble godkjent til behandling i 1L NSCLC den 6. november 2020 av EMA.
- I 2021 ble det besluttet Beslutningsforum at behandlingen ikke kunne tilbys til norske pasienter. Årsaken til avslaget var at man ikke kunne se at effekten var like god eller bedre enn dagens standard behandling og at prisen er høyere. Beslutningen var basert på en metodevurdering type B (ID2020_056)
- Firma støtter lungекрефтforeningens sitt forslag og foreslår at dette løses med en forenklet vurdering (løp D) som inneholder kostnadseffektivitets betraktninger. Oppdater data fra CM9LA-studien forventes i løpet av 2022, og vil være grunnlaget for dokumentasjonen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden: Pasientgruppen har et klar udekket alternativ førstelinjebehandling.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Studiedata foreligger fra CheckMate 9LA og CheckMate 9LA 2-year update.
- CheckMate 9LA bruker kun to sykluser med kjemoterapi vs. fire sykluser med kjemoterapi med de andre kurene. Færre sykluser med kjemoterapi kan bidra til å redusere toksisitet og forekomst av uønskede hendelser som vanligvis er forbundet med kjemoterapi, men når man sammenligner kurer med og uten ipi, var det høyere forekomst av diaré, utslett og kløe i kurene som inneholder ipi. Imidlertid er det ingen direkte sammenligning av pembro (anti-PD-1) pluss kjemoterapi vs. ipi, nivo pluss kjemoterapi.
- Metoden brukes i mange andre land og alle stoffene har markedsføringstillatelse i Norge.
- I CheckMate 9LA ble bivirkninger av grad 3–5 økt noe i forsøksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen; Allikevel var alvorlig myelosuppresjon mer vanlig hos pasienter behandlet med kjemoterapi alene. En av grunn kan være dosene ipi som brukes i lungекрефт er lavere enn dosen ipi som brukes i melanom, og bivirkningene er derfor noe mindre.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Åslaug Helland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Lungekreftforeningen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Aslaug.helland@gmail.com/95940863
Dato for innsending av forslag	10.1.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ipi-nivo-kjemo for pasienter med PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Den foreslåtte metoden er behandling med ipilimumab (IPI) i kombinasjon med nivolumab (NIVO) og kjemoterapi for pasienter med ikke-kurabel PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge. Denne behandlingen er vist effektiv i for eksempel 9LA-studien.

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

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

I dag kan alle pasienter med ikke-kurabel ikke-småcellet lungekreft behandles med PD1-hemmeren Pembrolizumab kombinert med kjemoterapi. Denne behandlingen har vist seg svært effektiv i kliniske studier. Pembrolizumab alene er også godkjent for bruk alene, hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk i svulsten.

I den kliniske studien KN407, viser subgruppe-analyser at effekten er størst hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk, selv om effekten kan finnes i alle undergrupper (sammenliknet med kjemoterapi alene). OS-analyser fra denne studien inkluderer 1, som rapportert i artikkelen «A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407», av Luis Paz-Ares og medarbeidere.

I studien Checkpoint 9LA, viste de at pasienter behandlet med ipi-nivo-kjemo hadde en OS på 14.1, og HR på 0.69 (0.55-0.87). (First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial, Luis Paz-Ares og medarbeidere, LancetOncology).

KN407 hadde ikke mange nok inkluderte til å ha god styrke til slike subgruppeanalyser, og sammenlikning må gjøres med varsomhet.

Det er bivirkninger med kjemoterapi, som er i begge behandlingsoppleggene. Opplegget i KN407 inneholder mer kjemoterapi (mer langvarig behandling) enn 9LA-opplegget. Det er noe mer bivirkninger med å legge CTLA4-inhibitoren ipilimumab til PD1-inhibitoren nivolumab. Dosene ipi som brukes i lungekreft er lavere enn dosen ipilimumab som brukes i melanom, og bivirkningene er derfor noe mindre.

Det er grunn til å tro at pasientgruppen med ikke kurabel PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge vil ha nytte av kombinasjonen ipi-nivo-kjemo, og vi ber om at denne kombinasjonen kan benyttes som et alternativ i første linje.

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

Population	Patienter med ikke kurabel plateepitelcarcinom lunge, PDL1 negativ, førstelinjes behandling
Intervention	Førstelinjes immunterapi med ipilimumab + nivolumab +kjemoterapi
Comparator	Førstelinjes immunterapi med pembrolizumab +kjemoterapi
Outcome	Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse

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

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

Immunterapi (pembrolizumab) kombinert med kjemoterapi er i dag standard behandling. Denne foreslåtte metoden med ipi.-nivo-kjemo foreslås som et alternativ til dagens behandling med pembro-kjemo som førstelinjes behandling, og at legen kan diskutere mulige gevinster og bivirkninger med pasienter før behandling startes.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden brukes i mange andre land.

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

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

Klinisk effekt ☒

Sikkerhet/bivirkninger ☒

Kostnader/ressursbruk ☒

Kostnadseffektivitet ☒

Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☒
Juridiske	☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig, dødelig tilstand

Forventet effekt

Noen pasienter har god og langvarig effekt – forlenget liv.

Sikkerhet og bivirkninger

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

Sikkerheten av behandling med IPI-NIVO-kjemo er studert i den kliniske studien Checvcmate-9LA i første linje. Seriøse bivirkninger (SAE) ble sett i 30% av pasientene i behandling.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

20-30 pasienter anses aktuelle årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ved kombinasjonen ipi-nivo-kjemo vil sannsynligvis flere pasienter få endokrint relaterte bivirkninger. Dette kan innebære at pasienter får steoidbehandling hjemme, og kommer til polikliniske kontroller, eller det kan innebære innleggelser. Standard behandling med pembro-kjemo der en del av kjemoterapien er et taxan. Dette gir også mye bivirkninger, og kan innebære innleggelser med nøytropeni og feber, eller nevropatier. Ved å bruke denne kombinasjonen er det en lenger periode med kjemoterapi.

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

1. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Luis Paz-Ares et al. Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 10: 1657–69.
2. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Luis Paz-Ares et al. Lancet Oncology 2021. VOLUME 22, ISSUE 2, P198-211, FEBRUARY 01, 2021.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom
4. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. MD Hellmann. NEJM et al, 2019.
5. First-line treatment options for PDL1-negative non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Peng L et al. Frontiers in Oncology; 23 June 2021.

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

BMS
Bristol-Myers Squibb

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

Alle stoffene har markedsføringstillatelse i Norge

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen økonomiske interesser



Bestilling nr:

Tittel på bestillingen:

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab til pasientar med PD-L1-negativ plateepitelkarsinom i lunge

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Kombinasjonsbehandlinga med PD-1-hemmaren nivolumab og CTLA4-hemmaren ipilimumab er godkjent for bruk i ei rekke avanserte kreftformer. Ipilimumab / nivolumab + to sykluser platinumdublett er indisert til førstelinjehandling av metastatisk ikkje-småcella lungekreft hos vaksne som har tumorar utan sensitiviserande EGFR-mutasjonar eller ALK-translokasjonar. Metoden vart vurdert i ID2020_056, men den metodevurderinga omfatta både plateepitel og ikkje-plateepitel histologi, og var uavhengig av PD-L1-uttrykk. I dag får pasientar med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk <50 % tilbod om pembrolizumab + platinumdublett.

Effekten av kombinasjonsbehandlinga nivolumab / ipilimumab + platinumdublett er undersøkt i CheckMate 9LA, mot platinumdublett aleine (karboplatin + paklitaksel) [REF]. Median OS i populasjonen med PD-L1-uttrykk <1 % (alle histologiar) var 16,8 månader (13,7 -NR) vs 9,8 månader (7,7-13,7) i komparatorarmen (ustratifisert HR 0,62 [0,45–0,85]); median OS i pasientar med plateepitelkarsinom (uavhengig av PD-L1-uttrykk) var 14,5 (13,1-19,4) vs 9,1 (7,2-11,6) (ustratifisert HR, 95 % KI: 0,62 [0,45–0,86])

Relevant komparator er pembrolizumab + platinumdublett, som er undersøkt mot placebo + platinumdublett i pasientar med plateepitelkarsinom i Keynote 407 [REF]. Ved siste publiserte datakutt var median OS i pasientar med PD-L1-uttrykk under 1 % 15 månader (13,2-19,4) vs 11 månader (8,7-13,8) (HR 0,79 [95 % KI 0,56-1,11])

Begge studiane er stratifisert for PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$ og $< 1\%$, og har publiserte subgrupperesultat for den PD-L1-negative populasjonen. Ingen av studiane var designa med styrke til å faktisk vise effektskilnader i OS eller PFS i den PD-L1-negative subpopulasjonen.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Finansieringsordning:

RHF

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Ja

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelverket vurderte nyleg denne legemiddelkombinasjonen (nivolumab + ipilimumab + to syklar platinumdublett) for same indikasjon, men uavhengig av histologi og PD-L1-uttrykk. Metoden vart ikkje innført [REF]. Sidan behandlingsregimia er ulike for dei ulike histologiane og PD-L1-uttrykk, var det gjort subgruppeanalysar. Subgruppeanalysene Legemiddelverket vurderte for plateepitelhistologi, var for pasientpopulasjonane med PD-



L1-uttrykk over vs under 50 %. I dette forslaget, ber Lungekreftforeininga om ei metodevurdering av pasientar med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk $< 1\%$ (PD-L1 negativ); det er eit biologisk rasjonale for å tru at desse pasientane kan ha større nytte av å legge CTLA4-hemmar til PD-(L)1-hemmar enn å få PD-(L)1-hemmar aleine. Denne foreslåtte metoden med ipilimumab+ nivolumab og kjemoterapi foreslås som et alternativ til dagens behandling med pembrolizumab + kjemo som førstelinjes behandling, Vi har i samband med andre metodevurderingar fått innspel frå fleire onkologiske fagmiljø om at kombinasjonsbehandlinga med nivolumab og ipilimumab er meir toksisk enn ein ofte ønsker å akseptere for mange av pasientane, som gjerne har relativt høg alder og komorbiditetar. Bruken vil derfor truleg bli avgrensa som tilbod til enkeltpasientar som er i god form og med stor sjukdomsbyrde.

Den føreslåtte metoden i ID2020_056 vart ikkje innført fordi prisen var for høg og det ikkje var vist noko meireffekt. Med tilgang til individuelle pasientdata og på sikt meir modne data, bør det vere mogleg å gjere analysar for å vise om denne kombinasjonsbehandlinga gir vesentleg meireffekt samanlikna med dagens behandling for pasientar med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk under 1 %. En metodevurdering må også må inkludere samanlikning og vurdering av sikkerheits- og livskvalitetsdata.

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_015
Metodens tittel:	Ipi-nivo-kjemo for pasienter med PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge. Subgruppeanalyse for en del av ID2020_056 hvor beslutning foreligger

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Pilar Martin-Vivaldi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb- Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Pilar.vivaldi@bms.com 410 34 626

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
- Kombinasjonsbehandlingen Opdivo + Yervoy + 2 sykluser platinumbasert kjemoterapi ble godkjent til behandling i 1L NSCLC den 6. november 2020 av EMA: - I 2021 ble det besluttet at behandlingen ikke kunne tilbys til norske pasienter i Beslutnings forum. Årsaken til avslaget var at man ikke kunne se at effekten var like god eller bedre enn dagens standard behandling og at prisen er høyere. Beslutningen var basert på en metodevurdering type B (ID2020_056)

- Bristol Myers Squibb støtter lungekreftforeningens sitt forslag og foreslår at dette løses med en forenklet vurdering (løp D i hh t Legemiddelverkets hjemmesider) som inneholder kostnadseffektivitets betraktninger.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Metoden, Nivolumab 360mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W + 2 sykluser av kjemoterapi, har EMA godkjenning og norsk markedsføringstillatelse for 1. linje behandling av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. Forslaget som er sendt inn nå er på en begrenset populasjon: 1L behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitel som ikke har uttrykk av PD-L1 på tumorceller (PD-L1 negative) og ikke har ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. BMS støtter dette forslaget da det dekker et behandlingsbehov i dagens standard behandling av denne pasientgruppen. De nyeste dataene fra dagens standard behandling av denne pasientgruppen som er Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel og de nyeste dataene fra ovennevnte metode indikerer at det er et behandlingsbehov i denne pasientgruppen og at foreslått metoden kan være et bra alternativ til dagens standardbehandling for denne subgruppen.

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

Dagens standard behandling er pembrolizumab i kombinasjon med 4 sykluser karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel. Grunnlaget for indikasjonen er fase III studien, KeyNote 407, og SLV har tidligere i 2020 metodevurdert denne kombinasjonen av to omganger på forskjellige datakutt fra studien. Populasjonen fra KN407 som ble metodevurdert av SLV var selektert til de pasienter med PD-L1 uttrykk på tumorceller under 50% og på relativt umodne OS data (median oppfølgingstid henholdsvis 7,8 og 14,3 måneder). Det er kjent fra flere studier med immunterapi enten som monoterapi eller i kombinasjoner at det kan være forskjeller i OS i fht. PD-L1 uttrykk og at OS data kan utvikle seg over tid. I de seneste publikasjonene av data fra KN407 (Paz-Ares L et al., 2020, Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 10: 1657–69 og Robinson AG et al., 2021, 3 års data presentert på ELCC) ser man en negativ utvikling av OS dataene for de PD-L1 negative pasientene hvor KM kurvene for OS krysser hverandre etter 2 år (Paz-Ares L et al., 2020) og HR blir dårligere

samt at konfidensintervallet for HR (95% KI) krysser 1 (HR=0.78 (0.57–1.07)) i 3 års dataene (Robinson AG et al., 2021).

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

Fordelen med foreslått metode innebærer 2 sykluser med kjemoterapi, i motsetning til etablert behandling med 4 sykluser kjemoterapi.

Nylig publiserte post-hoc analyser fra CM9LA, minimum 2 års oppfølging hos pasienter med og uten hjernemetastaser, som har en dårligere prognose og behov for rask behandling, viste at intrakraniell effekt (PFS, ORR, and DOR) ble forbedret med behandlingen NIVO + IPI + 2x kjemoterapi vs kjemoterapi alene. Færre pasienter utviklet nye hjerne lesjoner og tid til utvikling av nye lesjoner var lenger med denne behandlingen (Carbone, D., Ciuleanu, T., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., ... & Lu, S. (2021). OA09. 01 First-line Nivolumab+ Ipilimumab+ Chemo in Patients With Advanced NSCLC and Brain Metastases: Results From CheckMate 9LA. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(10), S862.)

Foreslått metoden er beskrevet i fase III studien CheckMate 9LA (CM9LA) og har som nevnt indikasjon for 1. linje behandling av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. Kombinasjonen av nivolumab + ipilimumab + 2xKjemo viste i CM9LA god effekt vs kjemoterapi og effekten var uavhengig av PD-L1 uttrykk. Studien viser positive data i de PD-L1 negative pasientene både i fht. OS, PFS, ORR og DOR. Dette er i overensstemmelse med en annen fase III studie (CheckMate 227) som undersøkte nivolumab 3mg/kg Q2W + ipilimumab 1mg/kg Q6W i 1L metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner og som nå har 4 års data publisert (Paz-Ares L et al., 2021, *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 2: 289–308).

I CM9LA viste nivolumab+ipilimumab+2xKjemo positive data i en subgruppe analyse av pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk under 1% (PD-L1 negative). I de publiserte 2 års dataene fra CM9LA (Reck M et al., *ESMO Open* Volume 6, Issue 5, October 2021) er median OS for metoden 15,3 måneder vs. 8,0 måneder for kjemoterapi (HR=0,48 (95% KI 0.28-0.81)) i denne subgruppen. Det er også positive PFS, ORR og DOR data. Både 2 års dataene fra CM9LA og de supplerende 4 års dataene fra CM227 indikerer at forslaget på nivolumab+ipilimumab+2xkjemo i pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk under 1% kan være et relevant behandlingsalternativ til dagen standard behandling.

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

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

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

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

Yervoy: Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Opdivo: Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015

Kombinasjonsbehandlingen Opdivo + Yervoy + 2 sykluser platinum basert kjemoterapi ble godkjent til behandling i 1L NSCLC den 6. november 2020 av EMA

10. Andre kommentarer

Oppdater data fra CM9LA forventes i løpet av 2022, og vil være grunnlaget for denne søknaden

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Pilar Martin-Vivaldi er ansatt hos Bristol Myers Squibb

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_015 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til publiserte artiklene bla «CheckMate 9LA, CheckMate 9LA 2-year update og CheckMate 227 og 4 year outcome update»
Er det klinisk behov for metoden?	Ja , pasientgruppen har et klar udekket alternativ første linje behandling
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er et alternativ til dagens behandling med pembro-kjemo som førstelinjes behandling. CheckMate 9LA bruker kun to sykluser med kjemoterapi sammenlignet med fire sykluser med kjemoterapi med de andre kurene. Færre sykluser med kjemoterapi kan bidra til å redusere toksisitet og forekomst av uønskede hendelser som vanligvis er forbundet med kjemoterapi (særlig Taxan) men når man sammenligner kurer med og uten ipilimumab, var det høyere forekomst av diaré, utslett og kløe i kurene som inneholder ipilimumab. Imidlertid er det ingen direkte sammenligning av pembrolizumab (anti-PD-1) pluss kjemoterapi vs. Ipilimumab, Nivolumab pluss kjemoterapi. Metoden brukes også i mange andre land og alle stoffene har markedsføringstillatelse i Norge
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, CheckMate 9LA og CheckMate 9LA 2-year update
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Paklitaxel-Karboplatin-Pembrolizumab er innført og er standard terapi i dag.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	I CheckMate 9LA ble bivirkninger av grad 3–5 økt noe i forsøksgruppen sammenlignet med kontrollgruppen; Allikevel var alvorlig myelosuppresjon mer vanlig hos pasienter behandlet med kjemoterapi alene. En av grunn kan være dosene ipi som brukes i lungekreft er lavere enn dosen ipilimumab som brukes i melanom, og bivirkningene er derfor noe mindre.

	Metodvarsling fra kreftforeningen referer til kun kombinasjon av Ipilimuab og Nivolumub men forslag fra nasjonal metoevurdering er kombinasjon av immunoterapi (Ipilimumab og Nivolumua) og kjemoterapi som er litt forvirrende men denne innspill er gjort ift kombinasjon kjemo og immunoterapi.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tesfaye Madebo	Overlege, PhD	Lungeseksjons, medisinsk avd. Stavanger Universitetssykehus Helse Stavanger HF

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

Metodevurdering anbefales.
RHF-koordinator har strøket ut siste setning, grunnet antatt misforståelse.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_015

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden...1.5.2017..... NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 048-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved betatalassemi. Revurdering og oppdeling av ID2019_127.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Nåværende MT-innehaver Bristol Myers Squibb
- Fra tidligere foreligger det et oppdrag, ID2019_127, fra Bestillerforum om en samlet hurtig metodevurdering for anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
- Forslagstiller mener det er behov for separate metodevurderinger for betatalassemi (ID2022_016) og behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer (ID2022_017- neste sak i møtet) ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. De helseøkonomiske analysene må derfor gjøres hver for seg for de to indikasjonene. Det er i tillegg en reduksjon i pris som vi forventer vil gjøre behandling av betatalassemi kostnadseffektivt i Norge.
- Forslagstiller ser et medisinsk behov på sykehusene for behandling av betatalassemi, som nå behandles med Reblozyl til listepris. Det er ikke mange pasienter dette gjelder ettersom det er en sjelden sykdom.
- Betatalassemi behandles i dag med blodtransfusjoner og folat-substitusjon. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning
- Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.
- Foreslår en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Det er tidligere bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127). Daværende MT-innehaver (Celgene) leverte dokumentasjon kun på følgende del av bestillingen: luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi ved betatalassemi.
- Beslutningsforum for nye metoder besluttet den 13.12.2021:
 - Luspatercept (Reblozyl) innføres ikke til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
 - Leverandøren har levert dokumentasjon på kun deler av indikasjonen. Prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt.
- Legemiddelverket mener en revurdering av luspatercept ved betatalassemi kun er aktuelt dersom prisen for luspatercept reduseres slik at det er sannsynliggjort at prioriteringskriteriene kan oppfylles.
- Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å dele en eventuell revurdering på de to indikasjonene myelodysplastiske syndromer og betatalassemi ettersom det er ulike kliniske studier som ligger til grunn for hver av sykdommene.
- En eventuell revurdering for luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi vil

NYE METODER

måtte ha ordlyden i henhold til godkjent indikasjon: «Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til beta-talassemi.»

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill 1 av 2 fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden, spesielt ved thalassemi.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering.
- Har benyttet behandlingen hos noen få pasienter etter godkjenning fra Fagdirektør OUS.
- Alternativet er chelerende behandling. Det er ikke snakk egentlig alternativ, men supplement.

Innspill 2 av 2 fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering: Dette er en marginalisert pasientgruppe (mange flykninger og andre etnisk ikke norske) som trenger flere behandlingstilbud ut over bare blodtransfusjoner som pt er det eneste behandlingsalternativet foruten om stamcelletransplantasjon. Det er en ikke ubetydelig gruppe barn og voksne i Norge nå med thalassemi som man bør kunne teste ut om har effekt av behandlingen.
- Det er ennå ikke fullgod forståelse for hvorfor noen responderer på behandlingen, mens andre ikke. Men det er lite bivirkninger av behandlingen, og det er nok kunnskap til å gjøre en metodeutvikling.
- Andre forhold: De komplikasjoner hyppige transfusjoner medfører, er svært store, og det bør finnes mulighet for å kunne gi mindre blod.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker på nåværende tidspunkt ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Odd-Jan Gjeruldsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	odd-jan.gjeruldsen@bms.com
Dato for innsending av forslag	10 januar 2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi
(tidligere ID2019_127)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandling av anemi ved betatalassemi

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

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi.

Talassemi er en heterogen gruppe med arvelige anemier som fører til feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Hemoglobin består av to globinkjeder (alfa- og betaglobulin) med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin og redusert syntese av normale betakjeder. Dette fører til nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og anemi av varierende alvorlighetsgrad. Pasienter med betatalassemia major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner

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

Reblozyl kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

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

Betatalassemi behandles med blodtransfusjoner og folat-substitusjon. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling. Eneste kurative behandling er allogen beinmargstransplantasjon.

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Vi ser et medisisk behov på sykehusene for behandling av Betatalassemi, som nå behandles med Reblozyl til listepreis. Det er ikke mange pasienter dette gjelder ettersom det er en sjelden sykdom.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Hematologi.

Betatalassemi pasienter

Personell og pårørende vil få redusert belastning ettersom Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med betatalassemia major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner

Forventet effekt

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

Sikkerhet og bivirkninger

Reblozyl har håndterbare bivirkninger som er velkjent i det hematologiske miljø

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I 1996 kjente sykehusene til 28 tilfeller av betatalassemi i Norge, hvorav fem betatalassemi major og tre intermediær

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N=229 adults with very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Placebo	Red blood cell transfusion independence ≥ 8 weeks (week 1 through week 24)	MEDALIST, NCT02631070 (fase 3)	2020
N=336 adults who require regular red blood cell transfusions due to beta thalassemia	Luspatercept (once every 21 days) plus best supportive care	Placebo plus best supportive care	Hematological improvement from week 13 to week 24 compared to 12-week prior to randomization (≤ week 24)	BELIEVE, NCT02604433 (fase 3)	2025
Estimated N=350 adults with very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes (erythropoietin stimulating agents naïve)	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Epoetin alfa 450 IU/kg s.c. weekly	Red blood cell transfusion independence for 24 weeks (randomization through week 24)	COMMANDS, NCT03682536 (fase 3)	2022
Estimated N=665 adults who have participated in other luspatercept clinical trials	Luspatercept (s.c. inj.)	NA	Long-term safety of luspatercept	NCT04064060 (fase 3b)	2028

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

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

Bristol Myers Squibb

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

MT dato 25.06.2020

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

BMS ønsker å dele opp eksisterende innmeldte metodebestilling.

Behov for separat vurdering av Beta-Thal pasienter fra MDS pasientene ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. De helseøkonomiske analysene må derfor gjøres hver for seg for de to indikasjonene.

Det er i tillegg en reduksjon i pris som vi forventer vil gjøre Betatalassemi kostnadseffektiv i Norge.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ansatt i Bristol Myers Squibb



Bestilling nr: ID2022_016

Tittel på bestillingen:

Luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Det er tidligere bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127). Daværende MT-innehaver (Celgene) leverte dokumentasjon kun på følgende del av bestillingen: luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi ved betatalassemi. Beslutningsforum for nye metoder besluttet den 13.12.2021:

- Luspatercept (Reblozyl) innføres ikke til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
- Leverandøren har levert dokumentasjon på kun deler av indikasjonen. Prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt.

Bristol Myers Squibb (BMS) er nåværende MT-innehaver for luspatercept, og har sendt inn forslag til Nye metoder om å gjøre en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) for luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi. BMS ønsker at det bestilles separate metodevurderinger for betatalassemi og myelodysplastiske syndromer ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. BMS mener de helseøkonomiske analysene derfor må gjøres hver for seg for de to indikasjonene. BMS opplyser også at det er en prisreduksjon på luspatercept som de forventer vil gjøre luspatercept kostnadseffektiv i Norge.

Talassemi er en heterogen gruppe med arvelige anemier som fører til feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Hemoglobin består av to globinkjeder (alfa- og betaglobulin) med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin og redusert syntese av normale betakjeder. Dette fører til nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og anemi av varierende alvorlighetsgrad. Pasienter med betatalassemi major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediær, mens pasienter med betatalassemi minor har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer.

Betatalassemi rammer gjerne befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av Asia. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. BMS opplyser i forslaget at i 1996 kjente sykehusene til 28 tilfeller av betatalassemi i Norge, hvorav fem betatalassemi major og tre intermediær. Antall tilfeller i Norge vil påvirkes av innvandring fra høyprevalente områder. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet.

Luspatercept er et rekombinant activin type II reseptorprotein som binder seg til ligander for transformerende vekstfaktor (TGF) beta. Proteiner i TGF-superfamilien er involvert i erytropoiesen (produksjonen av røde blodceller). Ved å binde seg til endogene ligander for TGF-beta kan luspatercept regulere differensieringen og modningen av røde blodceller slik at produksjonen av friske røde blodceller øker. Luspatercept gis som subkutane injeksjoner hver 3. uke.



Markedsføringstillatelsen for luspatercept ved betatalassemi er basert på en dobbeltblindet, randomisert placebo-kontrollert fase 3 studie. Pasienter (≥ 18 år) som hadde bekreftet β -thalassemi eller hemoglobin E- β -thalassemi og mottok regelmessige transfusjoner ble inkludert i studien. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få luspatercept (n=224) eller placebo (n=112) subkutant hver 21. dag i minst 48 uker. Det primære endepunktet var prosentandelen av pasientene som hadde en erytroidrespons, definert som en reduksjon i transfusjonsbyrden på minst 33 % fra baseline (12-ukersperioden før første dose luspatercept eller placebo) i løpet av uke 13 til 24. Andelen pasienter som hadde en reduksjon i transfusjonsbyrde på minst 33 % fra baseline i uke 13 til og med 24 var signifikant større i luspatercept-gruppen enn i placebogruppen (21,4 % vs. 4,5 %, $P < 0,001$).

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Reblozyl (Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning) har en maks AUP på 17 677,80 NOK for et hetteglass med 25 mg og 52 462,90 NOK for et hetteglass med 75 mg. Anbefalt startdose er 1 mg/kg 1 gang hver 3. uke. Dosen kan økes til maksimalt 1,25 mg/kg hver 3. uke. For en pasient på 70 kg tilsvarer dette en årskostnad på om lag 0,9 – 1,2 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.)

Finansieringsordning:

Sykehus

Markedsføringstillatelse (MT):

MT 25.06.2020. Markedsført i Norge 01.11.2020.

Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Legemiddelverket mener en revurdering av luspatercept ved betatalassemi kun er aktuelt dersom prisen for luspatercept reduseres slik at det er sannsynliggjort at prioriteringskriteriene kan oppfylles.

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å dele en eventuell revurdering på de to indikasjonene myelodysplastiske syndromer og betatalassemi¹ ettersom det er ulike kliniske studier som ligger til grunn for hver av sykdommene.

¹ En eventuell revurdering for luspatercept til behandling av anemi ved betatalassemi vil måtte ha ordlyden i henhold til godkjent indikasjon: *Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til beta-talassemi.*

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_016 Behandling av anemi ved beta-thalassemi. Revurdering og oppdeling av ID2019_127	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har benyttet behandlingen hos noen få pasienter etter godkjenning fra Fagdirektør OUS
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er behov for metoden og spesielt ved thalassemi
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se ovenfor
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det mener jeg
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det mener jeg
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Alternativet er chelerende behandling. Det er ikke snakk egentlig alternativ, men supplement.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir E. Tjønnfjord	Avdelingsleder og professor	Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

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

--

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved betatalassemi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har selv ingen erfaring i å bruke det, men har lest og fått informasjon om det i litteratur og har kollegaer som har forskrevet det til voksne pasienter.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, absolutt!!
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen egenerfaring, men som nevnt lest og hørt om det på kongresser.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, dette er en marginalisert pasientgruppe (mange flykninger og andre etnisk ikke norske) som trenger flere behandlingstilbud ut over bare blodtransfusjoner. Som pt er det eneste behandlingsalternativet foruten om stamcelletransplantasjon. Det er en ikke ubetydelig gruppe barn og voksne i Norge nå med thalassemi som man bør kunne teste ut om har effekt av behandlingen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er ennå ikke fullgod forståelse for hvorfor noen responderer på behandlingen, mens andre ikke. Men det er lite bivirkninger av behandlingen, og det er nok kunnskap til å gjøre en metodeutvikling.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	• Blod fra blodbanken • Stamcelletransplantasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det må finnes et alternativ til blodtransfusjoner til denne pasientgruppen. De komplikasjoner hyppige transfusjoner medfører, er svært store, og det bør finnes mulighet for å kunne gi mindre blod.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Grete Bechensteen	Overlege, dr. med	Oslo Universitetssykehus, Barneavdeling for kreft og blodsykdommer

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_016

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020..... NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 049-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_017 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer. Revurdering og oppdeling av ID2019_127.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Nåværende MT-innehaver Bristol Myers Squibb
- Fra tidligere foreligger det et oppdrag, ID2019_127, fra Bestillerforum om en samlet hurtig metodevurdering for anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
- Forslagstiller mener det er behov for separate metodevurderinger for betatalassemi (ID2022_016 - forrige sak i møtet) og behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer (ID2022_017) ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. De helseøkonomiske analysene må derfor gjøres hver for seg for de to indikasjonene. Det er i tillegg en reduksjon i pris som skal tas hensyn til i metodevurderingen av myelodysplastiske syndromer.
- Forslagstiller ser et medisinsk behov på sykehusene for behandling av myelodysplastisk syndromer, som nå behandles med Reblozyl til listepris.
- Myelodysplastiske syndromer (MDS) behandles etter Nasjonale faglige retningslinjer. MDS inndeles i ulike alvorlighetsgrader og behandlingen tilpasses deretter. Pasienter under 70 år vurderes som potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon som er eneste kurative behandling. Umiddelbar behandling med azacitidin (cytostatikum) kan være aktuelt. Pasienter med anemi vurderes for behandling med erythropoietin med eller uten granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Immunsuppresjon kan også være aktuelt hos enkelte pasienter. Hvis pasienten har anemi og ikke er aktuell for erythropoietin eller immunsuppressiv behandling, gis pasienten blod slik at livskvaliteten opprettholdes. Jernchelering kan være nødvendig.
- Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Foreslår en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Det er tidligere bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127). Daværende MT-innehaver (Celgene) leverte dokumentasjon kun på følgende del av bestillingen: luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi ved betatalassemi.
- Beslutningsforum for nye metoder besluttet den 13.12.2021:
 - Luspatercept (Reblozyl) innføres ikke til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
 - Leverandøren har levert dokumentasjon på kun deler av indikasjonen. Prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt.
- Legemiddelverket mener en revurdering av luspatercept ved myelodysplastiske syndromer kun er aktuelt dersom prisen for luspatercept reduseres.

NYE METODER

- Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å dele en eventuell revurdering på de to indikasjonene myelodysplastiske syndromer og betatalassemi ettersom det er ulike kliniske studier som ligger til grunn for hver av sykdommene.
- En eventuell revurdering for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer vil måtte ha ordlyden i henhold til godkjent indikasjon: «Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi pga. svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erythropoietinbasert behandling.»

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden, spesielt ved ringsideroblast anemi som ikke svarer på behandling med erythropoietin og filgrastim.
- Har benyttet behandlingen hos noen få pasienter etter godkjenning fra Fagdirektør OUS.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering.
- Alternativet er chelerende behandling. Det er ikke snakk egentlig alternativ, men supplement.
- Andre forhold: Allogen stamcelletransplantasjon er aktuell behandling ved myelodysplastiske syndromer. Ved ringsideroblast anemi er prognose god uten transplantasjon når det gjelder overlevelse, men uten respons på erythropoietin og filgrastim er pasientene transfusjonsavhengige og transfusjonbetinget hemosiderose blir raskt en utfordring.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Odd-Jan Gjeruldsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	odd-jan.gjeruldsen@bms.com
Dato for innsending av forslag	10 januar 2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer
(tidligere ID2019_127)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer

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

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Tilstandene karakteriseres av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller som fører til perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni) og økt risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er omtrent 73 år (4). Hvis pasienten har anemi og ikke er aktuell for erytropoietin eller immunsuppressiv behandling, gis pasienten blod slik at livskvalitetet opprettholdes. Jernchelering kan være nødvendig (4).

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

Reblozyl kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

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

Myelodysplastiske syndromer (MDS) behandles etter Nasjonale faglige retningslinjer. MDS inndeles i ulike alvorlighetsgrader (lav og intermediaær risiko utgjør om lag 70% av tilfellene) og behandlingen tilpasses deretter. Pasienter under 70 år vurderes som potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon som er eneste kurative behandling. Umiddelbar behandling med azacitidin (cytostatikum) kan være aktuelt. Pasienter med anemi vurderes for behandling med erytropoietin med eller uten granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Immunsuppresjon kan også være aktuelt hos enkelte pasienter. Hvis pasienten har anemi og ikke er aktuell for erytropoietin eller immunsuppressiv behandling, gis pasienten blod slik at livskvalitet opprettholdes. Jernchelering kan være nødvendig (4).

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Vi ser et medisisk behov på sykehusene for behandling av myelodysplastisk syndromer, som nå behandles med Reblozyl til listepreis.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Hematologi.

Pasienter med myelodysplastiske syndromer

Personell og pårørende vil få redusert belastning ettersom Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Se punkt 5.

Forventet effekt

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

Sikkerhet og bivirkninger

Reblozyl har håndterbare bivirkninger som er velkjent i det hematologiske miljø

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er omtrent 73 år (4).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Reblozyl er en ny behandling som kan redusere behov for blodtransfusjoner, transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning.

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N=229 adults with very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Placebo	Red blood cell transfusion independence ≥ 8 weeks (week 1 through week 24)	MEDALIST, NCT02631070 (fase 3)	2020
N=336 adults who require regular red blood cell transfusions due to beta thalassemia	Luspatercept (once every 21 days) plus best supportive care	Placebo plus best supportive care	Hematological improvement from week 13 to week 24 compared to 12-week prior to randomization (≤ week 24)	BELIEVE, NCT02604433 (fase 3)	2025
Estimated N=350 adults with very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes (erythropoietin stimulating agents naïve)	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Epoetin alfa 450 IU/kg s.c. weekly	Red blood cell transfusion independence for 24 weeks (randomization through week 24)	COMMANDS, NCT03682536 (fase 3)	2022
Estimated N=665 adults who have participated in other luspatercept clinical trials	Luspatercept (s.c. inj.)	NA	Long-term safety of luspatercept	NCT04064060 (fase 3b)	2028

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

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

Bristol Myers Squibb

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

MT dato 25.06.2020

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

BMS ønsker å dele opp eksisterende innmeldte metodebestilling.

Behov for separat vurdering av Beta-Thal pasienter fra MDS pasientene ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. De helseøkonomiske analysene må derfor gjøres hver for seg for de to indikasjonene.

Det er i tillegg en reduksjon i pris som skal tas hensyn til i metodevurderingen av myelodysplastiske syndromer.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ansatt i Bristol Myers Squibb



Bestilling nr: ID2022_017

Tittel på bestillingen:

Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Det er tidligere bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (ID2019_127). Daværende MT-innehaver (Celgene) leverte dokumentasjon kun på følgende del av bestillingen: luspatercept til behandling av transfusjonsavhengig anemi ved betatalassemi. Beslutningsforum for nye metoder besluttet den 13.12.2021:

- Luspatercept (Reblozyl) innføres ikke til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi.
- Leverandøren har levert dokumentasjon på kun deler av indikasjonen. Prisen er altfor høy i forhold til dokumentert effekt.

Bristol Myers Squibb (BMS) er nåværende MT-innehaver for luspatercept, og har sendt inn forslag til Nye metoder om å gjøre en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer. BMS ønsker at det bestilles separate metodevurderinger for betatalassemi og myelodysplastiske syndromer ettersom dette er to forskjellige sykdommer og pasientgrupper med ulik alvorlighetsgrad, og separate kliniske studier. BMS mener de helseøkonomiske analysene derfor må gjøres hver for seg for de to indikasjonene. BMS opplyser også at det er en prisreduksjon på luspatercept.

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Tilstandene karakteriseres av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller som fører til perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni) og økt risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er omtrent 73 år.

Luspatercept er et rekombinant activin type II reseptorprotein som binder seg til ligander for transformerende vekstfaktor (TGF) beta. Proteiner i TGF-superfamilien er involvert i erytropoiesen (produksjonen av røde blodceller). Ved å binde seg til endogene ligander for TGF-beta kan luspatercept regulere differensieringen og modningen av røde blodceller slik at produksjonen av friske røde blodceller øker. Luspatercept gis som subkutane injeksjoner hver 3. uke.

Effekten og sikkerheten til luspatercept ble evaluert i en fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie MEDALIST (ACE-536-MDS-001) hos voksne pasienter med anemi som krever RBC-transfusjoner (≥ 2 enheter / 8 uker) på grunn av International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) svært lav, lav eller middels risiko MDS som har ringsideroblaster ($\geq 15\%$). Pasientene må enten tidligere ha fått behandling med et erytropoiese-stimulerende middel (ESA) med utilstrekkelig respons, til ikke å være kvalifisert for ESA (fastslått at det er usannsynlig at de vil respondere på ESA-behandling med serum erythropoietin (EPO) > 200 enheter/l) eller være intolerant til ESA-behandling. Pasienter med deletions 5q (del5q) MDS ble ekskludert fra studien.

Totalt 229 pasienter ble randomisert for å motta luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) eller placebo (n = 76) subkutant hver 3. uke. Transfusjonsuavhengighet i 8 uker eller lenger



(primære endepunkt) ble observert hos 38 % av pasientene i luspatercept-gruppen, sammenlignet med 13 % av de i placebogruppen ($P < 0,001$).

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Reblozyl (Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning) har en maks AUP på 17 677,80 NOK for et hetteglass med 25 mg og 52 462,90 NOK for et hetteglass med 75 mg. Anbefalt startdose er 1 mg/kg 1 gang hver 3. uke. Dosen kan økes til maksimalt 1,75 mg/kg hver 3. uke. For en pasient på 70 kg tilsvarer dette en årskostnad på om lag 0,9 – 1,5 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.)

Finansieringsordning:

Sykehus

Markedsføringstillatelse (MT):

MT 25.06.2020. Markedsført i Norge 01.11.2020.

Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Legemiddelverket mener en revurdering av luspatercept ved myelodysplastiske syndromer kun er aktuelt dersom prisen for luspatercept reduseres.

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å dele en eventuell revurdering på de to indikasjonene myelodysplastiske syndromer¹ og betatalassemi ettersom det er ulike kliniske studier som ligger til grunn for hver av sykdommene.

¹ En eventuell revurdering for luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer vil måtte ha ordlyden i henhold til godkjent indikasjon: *Behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi pga. svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt utilfredsstillende respons til, eller ikke er kvalifisert for erytropoietinbasert behandling.*

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_017 Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer. Revurdering og oppdeling av ID2019_127	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har benyttet behandlingen hos noen få pasienter etter godkjenning fra Fagdirektør OUS
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er behov for metoden og spesielt ved ringsideroblast anemi som ikke svarer på behandling med erytropoietin og filgrastim.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se ovenfor
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det mener jeg
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det mener jeg
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Alternativet er chelerende behandling. Det er ikke snakk egentlig alternativ, men supplement.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Allogen stamcelletransplantasjon er aktuell behandling ved myelodysplastiske syndromer. Ved ringsideroblast anemi er prognose god uten transplantasjon når det gjelder overlevelse, men uten respons på erytropoietin og filgrastim er pasientene transfusjonsavhengige og transfusjonbetinget hemosiderose blir raskt en utfordring.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir E. Tjønnfjord	Avdelingsleder og professor	Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_017

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 050-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_018 Ketamin ved behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Sykehuset Østfold HF
- Off-label behandling. Ketamin er markedsført med annen indikasjon.
- Pasientgruppe/-r: Pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD). Alle aldersgrupper! Høysuicidale pasienter i akutt-mottak.
- Ultima-ratio-behandling mot behandlingsresistent depresjon (TRD) med infusjon av ketamin (0,5mg/ kg). Serie på 6 behandlinger i løpet av 3 uker. Konsekutiv 1 behandling i mnd. som vedlikeholdsterapi.
- For TRD finnes det per definisjon ingen fungerende behandling. ECT har for mange inakseptable bivirkninger (hjerte-kar, hukommelsestap) eller et ikke akseptabelt tilbud. Ketamin kommer som supplement til konvensjonell behandling.
- I akuttmottaket vil ad-hoc-infusjon bidra vesentlig til å ufarliggjøre akutt suicidalitet. Brukes i mange helse-sentre i USA med gode resultater. Langtidseffekt er foreløpig ikke godt nok undersøkt.
- Rimelig behandling. Ketamin har en oppsiktsvekkende og signifikant terapieffekt og en meget rask innsettende antidepressiv og antisuicidal virkning innenfor timer.
- Verdifullt alternativ for elektroshokk (ECT). Samfunnsøkonomisk lønnsomt. Meget lav risiko for alvorlig bivirkninger. Bedre tolerert enn klassiske antidepressiva eller ECT.
- Problemstilling 1: Ikke omfattet av DRG-systemet for adekvat refusjon HELFO. Behandlingen gjennomføres på offentlig institusjon med relativ høy personalinnsats: legespesialist og sykepleier. Behandlingsvarighet for en sesjon er ca. 3 timer.
- Problemstilling 2: DPS nordre Østfold er foreløpig eneste offentlige institusjon som tilbyr behandlingen. Vi holder på å utdanne flere HF i metoden, gir mye undervisning, inkludert norsk psykiatrisk forening.) Vi tar imot pasienter fra alle deler av Norge og ventelisten begynner å vokse. Vi har imidlertid ingen adekvat finansiering på plass.
- Metoden bør vurderes å bli tatt opp i terapiveileder «depresjon» utgitt av Helsedirektoratet.
- Vi antar at på nasjonalt nivå kan ketaminbehandlingen være relevant for flere hundre pasienter med TRD, og i tillegg flere hundre akutt-pasienter med fare å begå suicid.
- Vi har så langt behandlet omtrent 100 pasienter med klinisk signifikant gode resultater. Vi kommer til å evaluere «outcome» med egne forskningsprosjekter, både ift korttids- og langtidseffekter på den norske populasjonen. Vi har knyttet til oss professor Ole Andreassen/ UIO som bistår med sin kompetanse og vi er medlem av Norment/ Norsmi forskningsnettverk i HSØ.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vedlagt)

- Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår prosesser med å få behandling av depresjon som godkjent indikasjon verken for nye eller allerede tilgjengelige ketaminpreparater.
- Ifølge forslagsstiller er intravenøs ketamin både vesentlig rimeligere og har betydelig bedre effekt enn esketamin nesepay.
- Tre ulike preparater med ketamin til injeksjon/infusjon er markedsført i Norge (Ketalar,

NYE METODER

Ketanest, Ketamin Abcur). Samtlige er godkjent til bruk som anestetika.

- Legemiddelverket mener den tilgjengelige dokumentasjonen av intravenøs ketamin til behandling behandlingsresistent depresjon (TRD) og mot akutt suicid-fare/ selvmordstanker sannsynligvis er tilstrekkelig til å gjennomføre en forenklet metodevurdering.
- Videre, ser vi følgende utfordringer hvis Legemiddelverket skal metodevurdere legemidler som brukes off-label:

- Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige analyser i disse tilfellene. Dokumentasjon til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. Legemiddelverket har ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.

- Legemiddelverket er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Godkjenning skjer i all hovedsak gjennom det europeiske samarbeidet, og et legemiddel får bare MT dersom legemiddelet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Det er viktig at prosessen med at leverandør framskaffer dokumentasjon og søker MT ikke undergraves. Det kan derfor gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

-Firma som sender innspillet er Janssen-Cilag as som er MT-innehaver for Spravato (esketamin) som er til vurdering i Nye metoder til samme indikasjon som metoden i det aktuelle forslaget.

-Firma ønsker å korrigere det som de mener er fakta feil i forslaget:

- I forslaget under punkt 4 hevdes det at "Ketamine has 3x the effect size of Spravato". Mener dette er en feilslutning. Sammenligning av endepunkter målt ved ulike tidspunkter er ikke egnet til å trekke konklusjoner, og det å sammenligne studier med ulike pasientgrupper uten å korrigere for forskjellene er heller ikke i tråd med god praksis og gjeldende retningslinjer (se utfyllende informasjon i innspillet)

- Det hevdes i forslaget at bruk av intravenøs ketamin vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Spravato. For å se på kostnadsbesparelser kan man ikke kun se på kostnaden til legemiddelet, men også ressursbruken knyttet til bruken/administreringen av legemiddelet samt om effekten er sammelignbar (se utfyllende informasjon i innspillet).

-Firma ønsker å presisere at det er bred enighet om at pasienter med behandlingsresistent depresjon har et stort behov for nye behandlingsalternativ. Pasientgruppen har høy sykdomsbyrde og selvmordsrisiko, og sykdommen medfører negative konsekvenser innen de fleste aspekter av livet, noe som gjør at samfunnet påføres betydelig kostnader. Å identifisere og tilby godkjent behandling til de som har behov kan, kombinert med oppdaterte retningslinjer og nye behandlingsmuligheter, bidra til et bedre tilbud for disse pasientene. Nye og forbedrede behandlingsalternativ som har gjennomgått streng regulatorisk godkjenning vil også kunne gi betydelige samfunnsøkonomiske besparelser.

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

Helse Vest RHF:

Innspill 1 av 2 fra fagmiljø:

- Det er et betydelig klinisk behov for metoden.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Betydelig lidelse og samfunnsøkonomiske konsekvenser knyttet til terapieresistente depresjoner. Ketamin kan være et godt alternativ til en undergruppe, særlig ved uttalt terapieresistens, men også ved alvorlig suicidalitet eller andre årsaker

til at raskt innsettende effekt er påkrevet, og der elektrokonvulsiv terapi ikke er indisert eller er kontraindisert.

- Andre alternativer ved terapieresistent depresjon/ akutt suicidalitet er ulike kombinasjoner av antidepressiva, evt kombinert med andre psykofarmaka; ECT og transkraniell magnet stimulering (TMS). Det foreligger på tross av disse alternativene fortsatt et udekket behov som behandling med ketamin, med sin unike virkningsmekanisme, gode tolerabilitet og raskt innsettende effekt, vil kunne dekke.
- Andre forhold: Metoden vil etter vår oppfatning best tilbys i spesialisthelsetjenesten på ett eller få steder med bred faglig-/ spesialkompetanse på området. Dette vil sikre best mulig diagnostikk og kvalitetssikring av indikasjonsstilling, samt gjennomføringen av metoden/ behandlingen.

Innspill 2 av 2 fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden: ønskelig å ha tilgang til flere behandlingsalternativer til pasienter med behandlingsresistent depresjon når behov for rask innsettende effekt i påvente av effekt av andre antidepressiva samt behov for alternativ til ECT.
 - Det er kommet ny forskning siste par årene som er lovende med tanke på dosering og klinisk anvendelse. Støtter forslagsstiller i at det er tilstrekkelig kunnskap om metoden.
 - Det er forskning som indikerer mulighet for trygt å kunne øke dosen fra 0,5 til 1 mg dersom utilstrekkelig effekt av 0,5 mg. Undertegne har ikke funnet forskning med god kvalitet vedr. vedlikeholdsbehandling utover en måned. Det å åpne opp for å behandle akutt suicidalitet uten foreliggende depresjon med ketamin kan være problematisk og problemstilling bør drøftes nøye i fagmiljøene.
 - Vedrørende alternativer: Det ville vært interessant å gjøre en tilsvarende metodevurdering på TMS.
- Samlet vurdering/prioritering:** Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill 1 av 2 fra fagmiljø:

- Etter vår mening er det behov for større studier mtp effekt/bivirkning, både på kort og lang sikt.
- Metoden er ikke i bruk ved Diakonhjemmet sykehus for behandling av psykisk lidelse. Vet at medikamentet har vært i bruk ved to private klinikker i Oslo, uten så vidt vi vet det har vært evaluering/forskning tilknyttet.
- Det er tre sentrale punkter ved ketamin (se innspillet.) Ketamin har effekt, men ikke like godt som rapportert i initiale studier. Bivirkningene kan være alvorlige.
- Det er foreløpig uklart hvilke pasienter og når i sykdomsforløpet ketamin kan tilføre noe fordelaktig ut over tilgjengelig behandling, dvs, vi bør ikke utelukke ketamin som et behandlingsalternativ, men vi bør trå varsom i forhold til bruk. Det er potensielt en betydelig nedside ved bruken.

Innspill 2 av 2 fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden. Det ville vært veldig nyttig med et verktøy til for alvorlig deprimerte pasienter med selvmordsproblematikk. Bortsett fra enkeltstående forsøk med Spravato etter godkjenning fra Fagdirektør, har vi ikke prøvd ketamin selv på egne pasienter.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering: Relativt sett billig metode med stort gevinstpotensial. Litteraturen tyder på god effekt mot depresjon og suicidal adferd. Helsetjenesten, og psykiatriske døgnavdelinger spesielt, bruker i dag store ressurser på beskyttelse for selvmordstruede pasienter. Behandlingsrefraktær depresjon er et stort problem i henhold mangel på gode behandlinger, og for livskvalitet og leveår. ECT er ressurskrevende og mange ønsker ikke denne behandlingen. Mange får forbigående kognitive bivirkninger, som ketamin ikke har. Ketamin kan være livreddende behandling for noen av våre pasienter.

NYE METODER

- Dokumentasjon: Vi mener at alvorlige depresjoner med selvmordsfare er et stort og ressurskrevende felt for både pasienter og tjeneste. Ketamin vil, til tross for administrasjonskostnader og –overvåking, være et billig tiltak som er tilstrekkelig beskrevet i litteraturen.
- Det er tilkommet lite nye medisiner og behandlingsmåter av alvorlig depresjon de siste 20-30 årene.
- Andre forhold: Ketamin i.v. vil være kostnadseffektivt i forhold til sykdomsbyrde, og også i forhold til alternativet, som er ECT. Det er begrensninger i kapasitet på ECT, noe som begrenser hvor mange vi kan behandle. ECT krever samhandling med anestesi, og er dermed sårbart ift anestesikapasitet, både ved akutte hendelser og andre arbeidsoppgaver de har. Det er ofte ventetid på ECT, spesielt i Vestre Agder. Ketamin i.v. vil vi kunne forestå selv med egne ressurser. Det vil heller ikke være avhengig av en stor maskin, slik ECT er. Dermed vil det være lettere å selv kunne dimensjonere kapasiteten i forhold til behovet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten.
- Ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering.
- En del spørsmålstegn til premissene som legges i forslaget, for eksempel effekt av legemiddelet og ECT. Kanskje metoden bør prøves ut i kliniske studier?

Finansieringsdivisjonen:

- Bør ses i sammenheng med esketamin som ble plassert hos RHF-ene 1.2.2020, med samme indikasjon.
- Metoden er off-label for dette legemidlet. Bruk av ketamin er godkjent på blå resept til palliativ smertelindring i livets slutfase og indikasjon anestesi.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Ingmar Clausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	DPS nordre Østfold/ Sykehuset Østfold HF
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Ingmar.clausen@so-hf.no , 93481034
Dato for innsending av forslag	06.01.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Intravenøs ketamin mot behandlingsresistent depresjon (TRD) og mot akutt suicid-fare/selv mordstanker.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ultima-ratio-behandling mot TRD med infusjon av ketamin (0,5mg/ kg). Serie på 6 behandlinger i løpet av 3 uker. Konsekutiv 1 behandling i mnd. som vedlikeholdsterapi.

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

Rimelig behandling. Ketamin har en oppsiktsvekkende og signifikant terapieffekt og en meget rask innsettende antidepressiv og antisuicidal virkning innenfor timer.

Verdifullt alternativ for elektroshokk (ECT). Samfunnsøkonomisk lønnsomt. Meget lav risiko for alvorlig bivirkninger. Bedre tolerert enn klassiske antidepressiva eller ECT.

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

Supplement til manglende behandlingsalternativer for pasientgruppen ingen har et egnet tilbud til:

- ved intoleranse for antidepressiva
- kontraindikasjoner/ reservasjoner mot ECT.
- Enkelt håndterbar terapiform.
- Betydelig rimeligere enn nylig lansert spray «Spravato» /Janssen for samme indikasjon. (Ketamine has 3x the effect size of Spravato, and Spravato is not better than placebo for suicidal thoughts.)
- Oppsiktsvekkende effekt på flertallet av pasienten (!).
- Hurtig innsettende effekt timer til få dager sammenlignet med flere uker ved klassiske antidepressiva.
- Få bivirkninger som utelukkende er forbigående (timer) sammenlignet med antidepressiva.

Ketamin er meget godt kjent fra anestesia/ smertebehandling i over 50 år(!) og over hele verden.

1.Problem: Ikke omfattet av DRG-systemet for adekvat refusjon HELFO. Behandlingen gjennomføres på offentlig institusjon med relativ høy personalinnsats: legespesialist og sykepleier. Behandlingsvarighet for en sesjon er ca. 3 timer.

2. problem: DPS nordre Østfold er foreløpig eneste offentlige institusjon som tilbyr behandlingen. Vi holder på å utdanne flere HF i metoden, gir mye undervisning, inkludert norsk psykiatrisk forening.) Vi tar imot pasienter fra alle deler av Norge og ventelisten begynner å vokse. Vi har imidlertid ingen adekvat finansiering på plass.

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

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

- For TRD finnes det per definitionem ingen fungerende behandling. ECT har for mange inakseptable bivirkninger (hjerne-kar, hukommelsestap) eller et ikke akseptabelt tilbud. Ketamin kommer som supplement til konvensjonell behandling.
- I akuttmottaket vil ad-hoc-infusjon bidra vesentlig til å ufarliggjøre akutt suicidalitet. Brukes i mange helse-sentre i USA med gode resultater. Langtidseffekt er foreløpig ikke godt nok undersøkt.

6. Forslaget gjelder:
- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Ja | Nei |
| ☒ | ☐ |
- En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Interessant felt er sammenligning ketamin versus ECT

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

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

Metoden bør vurderes å bli tatt opp i terapiveileder «depresjon» utgitt av Helsedirektoratet. Metoden bør vurderes å bli tatt i bruk på alle relevante HF/ institusjoner med adekvat kompetanse.

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

Eventuelle kommentarer:

Vi har søkt HelsDir om vurdering spesialtakst/HELFO eller DRG om mulig.

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

Ja Nei
☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Bør tas opp i depresjonsveilederen gitt ut av HelsDir.

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

Ja Nei
☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD). Alle aldersgrupper! Høysuicidale pasienter i akutt-mottak

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Høy alvorlighetsgrad, potensiell dødelig/livstruende, sterk redusert livskvalitet,

Forventet effekt

Høy!
 Signifikant forbedring av målbart symptomtrykk i over(!) 50 % av behandlete pas.

Sikkerhet og bivirkninger

Meget høy sikkerhet, trygg behandlingsmetode, kjent medikament, veldig liten risiko for alvorlige bivirkninger i anbefalt dosering. Uproblematisk håndtering i poliklinisk ramme. Potensielt misbruksfare, men *ikke* ved kontrollert klinisk bruk. Hverken avhengighet eller tilvenning sannsynlig.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Norge: Levetidsprevalens for depressiv lidelse ca. 17 %. Ca. 30 % av pasienter med behandlingstrengende depresjon får ingen respons selv etter flere forsøk med forskjellige antidepressiva/ kombinasjoner.

Ikke alle pasienter ønsker eller tåler elektro-konvulsiv behandling.

Akutt suicidalfare/ selvmordsforsøk er hovedårsaken for daglige innleggelse på psykiatriske akutt-mottak alle HF.

Ketamin tilbys foreløpig etter strenge kriterier. Vi får ca. 15 henvisninger per uke og avslår omtrent 50 % pga. eksklusjonskriteriene våre. (somatiske, psykologiske, rusavhengighet).

Vi antar at på nasjonalt nivå kan ketaminbehandlingen være relevant for flere hundre pasienter med TRD, og i tillegg flere hundre akutt-pasienter med fare å begå suicid.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

(+) for helsetjenesten

- Kortere liggetid, reduksjon av hyppige reinnleggelser
- Sparte medikamentkostnader
- Ubetydelige materielle kostnader

(-) Økt personalinnsats

(+) for samfunnet

- Sparte liv (suicid),
- Mindre arbeidsuførhet

(+): for pasienter

- Økt livskvalitet hos pasienter og pårørende.
- Konkurransedyktig og mye billigere alternativ til Spravato/ Janssen. Pasienter betaler ca. 50.000kr ++ for behandling hos private institusjoner

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

Walsh, Zach, et al. "Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review." *BJPsych Open* 8.1 (2022).

McIntyre, Roger S., et al. "Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation." *American Journal of Psychiatry* 178.5 (2021): 383-399.

Swainson, Jennifer, et al. "The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the use of racemic ketamine in adults with major depressive disorder: Recommandations du groupe de travail du réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (canmat) concernant l'utilisation de la kétamine racémique chez les adultes souffrant de trouble dépressif majeur." *The Canadian Journal of Psychiatry* 66.2 (2021): 113-125.

Bahji, Anees, Gustavo H. Vazquez, and Carlos A. Zarate Jr. "Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis." *Journal of affective disorders* 278 (2021): 542-555.

Kvam, Tor-Morten, et al. "Ketamin ved depresjon—evidens og forslag til praksis." *Tidsskrift for Den norske legeforening* (2021).

Sanacora, Gerard, et al. "A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders." *JAMA psychiatry* 74.4 (2017): 399-405.

Wilkinson, Samuel T., et al. "The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis." *American journal of psychiatry* 175.2 (2018): 150-158.

Witt, Katrina, et al. "Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials." *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 54.1 (2020): 29-45.

Grunebaum, Michael F., et al. "Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial." *American Journal of Psychiatry* 175.4 (2018): 327-335.

Hochschild, Annabella, Michael F. Grunebaum, and J. John Mann. "The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: a systematic review." *Preventive medicine* 152 (2021): 106524

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

Ketanest, Ketalar: Pfizer

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

Ketamin er markedsført med annen indikasjon. Markedsført i Norge på 70-tallet.

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

Vi har så langt behandlet omtrent 100 pasienter med klinisk signifikant gode resultater. Vi kommer til å evaluere «outcome» med egne forskningsprosjekter, både ift korttids- og langtidseffekter på den norske populasjonen. Vi har knyttet til oss professor Ole Andreassen/ UIO som bistår med sin kompetanse og vi er medlem av Norment/ Norsmi forskningsnettverk i HSØ.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen bindinger eller interessekonflikter.



Bestilling nr: ID2022_018

Tittel på bestillingen: Intravenøs ketamin mot behandlingsresistent depresjon (TRD) og mot akutt suicid-fare/ selvmordstanker.

Bakgrunn:

Forslag fra avdelingsleder ved DPS om hurtig metodevurdering av ketamin til behandling av behandlingsresistent depresjon (TRD) og mot akutt suicid-fare/ selvmordstanker.

Ketamin er et kjent virkestoff som har vært benyttet som anestetikum ved diagnostiske og kirurgiske inngrep i mange år. Det gjeldende forslaget omhandler bruk av markedsførte ketamin-preparater utenfor godkjent indikasjonsområde (*off label*). Ifølge forslagsstiller benyttes intravenøs ketamin til behandling av behandlingsresistent depresjon ved ett DPS i Norge, og så langt har omtrent 100 pasienter mottatt denne behandlingen.

Ifølge forslagsstiller skal ketamin benyttes i lave dose på 0,5mg/kg, administrert som intravenøse infusjoner. Behandlingen skal innledes med en serie på 6 behandlinger i løpet av 3 uker, etterfulgt av 1 behandling per måned som vedlikeholdsterapi

I 2019 fikk esketamin¹ nesespray (handelsnavn Spravato) innvilget europeisk markedsføringstillatelse, indisert blant annet til behandling av voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver. I oktober 2021 besluttet Beslutningsforum at esketamin nesespray ikke innføres til bruk ved behandlingsresistent depresjon, på grunn av lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og at prisen er for høy (se Nye Metoder, [ID2019 116](#)).

Ifølge forslagsstiller er intravenøs ketamin både vesentlig rimeligere og har betydelig bedre effekt enn esketamin nesespray. Årskostnaden for esketamin nesespray per pasient <65 år er om lag 177 052 – 434 818 NOK (maks. AUP, inkl. mva.), og ≥65 år om lag 88 526 – 429 611 NOK (maks. AUP, inkl. mva.), avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Som dokumentasjon på effekten av behandling med intravenøs ketamin, har forslagsstiller lagt ved referanser til en rekke publikasjoner. Forslagsstiller opplyser i tillegg om svært gode erfaringer med denne behandlingen i klinisk praksis ved DPS.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Pakningspris ketamin injeksjonsvæske 10mg/ml, 20ml hetteglass: 151,90 NOK (maks. AUP, inkl. mva.)

Totale legemiddelkostnader per pasient per år med forslagsstillers oppgitte dosering: 2 582 NOK (maks. AUP, inkl. mva.).

Det vil i tillegg tilkomme kostnader forbundet med administrering av intravenøse infusjoner. Behandlingsvarighet for en sesjon er ca. 3 timer ifølge forslagsstiller, med relativt høy personalinnsats (legespesialist, sykepleier)

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Tre ulike preparater med ketamin til injeksjon/infusjon er markedsført i Norge (Ketalar, Ketanest, Ketamin Abcur). Samtlige er godkjent til bruk som anestetika.

¹ Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin.



Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår prosesser med å få behandling av depresjon som godkjent indikasjon verken for nye eller allerede tilgjengelige ketaminpreparater.

Leveringstid:

Ketamin injeksjonsvæske i ulike styrker og pakningsstørrelser er tilgjengelig på det norske markedet i dag.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Legemiddelverket mener den tilgjengelige dokumentasjonen av intravenøs ketamin til behandling behandlingsresistent depresjon (TRD) og mot akutt suicid-fare/ selvmordstanker sannsynligvis er tilstrekkelig til å gjennomføre en forenklet metodevurdering.

Videre, ser vi følgende utfordringer hvis Legemiddelverket skal metodevurdere legemidler som brukes off-label:

- Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige analyser i disse tilfellene. Dokumentasjon til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. Legemiddelverket har ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.
- Legemiddelverket er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Godkjenning skjer i all hovedsak gjennom det europeiske samarbeidet, og et legemiddel får bare MT dersom legemiddelet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Det er viktig at prosessen med at leverandør framskaffer dokumentasjon og søker MT ikke undergraves. Det kan derfor gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_018
Metodens tittel:	Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Pål Suseg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen-Cilag AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	psuseg@its.jnj.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Janssen-Cilag as har, som MT-innehaver av Spravato (esketamin) nesespray, et ansvar å korrigere faktafeil om vårt produkt og velger derfor å sende innspill til metodeforslaget da dette inneholder påstander om Spravato. Spravato (esketamin) nesespray har markedsføringstillatelse til behandling av voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon, samt akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon (ref. SPC). Spravato er til behandling i system for Nye Metoder. I forslaget under punkt 4 hevdes det at “Ketamine has 3x the effect size of Spravato”. Vi mener dette er en feilslutning. Sammenligning av endepunkter målt ved ulike tidspunkter er ikke egnet til å trekke konklusjoner, og det å sammenligne studier med

ulike pasientgrupper uten å korrigere for forskjellene er heller ikke i tråd med god praksis og gjeldende retningslinjer (se utfyllende informasjon under).

- Det hevdes i forslaget at bruk av intravenøs ketamin vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Spravato. For å se på kostnadsbesparelser kan man ikke kun se på kostnaden til legemiddelet, men også ressursbruken knyttet til bruken/administreringen av legemiddelet samt om effekten er sammelignbar (se utfyllende informasjon under).

Vi ønsker å presisere at det er bred enighet om at pasienter med behandlingsresistent depresjon har et stort behov for nye behandlingsalternativ. Pasientgruppen har høy sykdomsbyrde og selvmordsrisiko, og sykdommen medfører negative konsekvenser innen de fleste aspekter av livet, noe som gjør at samfunnet påføres betydelig kostnader. Å identifisere og tilby godkjent behandling til de som har behov kan, kombinert med oppdaterte retningslinjer og nye behandlingsmuligheter, bidra til et bedre tilbud for disse pasientene. Nye og forbedrede behandlingsalternativ som har gjennomgått streng regulatorisk godkjenning vil også kunne gi betydelige samfunnsøkonomiske besparelser.

Effekt

Interessen for bruk av ketamin iv innen psykiatri har økt de senere årene, og volumet av litteratur har økt tilsvarende, men det har frem til i dag ikke blitt generert gode systematiske studier av kort- og langtidssdata på effekt, tolerabilitet og sikkerhet ved bruk av ketamin iv på behandlingsresistent depresjon og ved suicidalitet. Blant studiene som er publisert på ketamin siden år 2000 og frem til i dag¹⁻¹¹, hvorav enkelte refereres til i metodevarselet, er fellesnevneren at de består av et begrenset pasientantall (mellom 4 og 80 pasienter). Pasientene inkludert faller under det som kategoriseres som klinisk depresjon (MDD, Major Depressive Disorder) og bipolar lidelse eller andre komorbiditeter¹², men som oftest ikke pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD, Treatment Resistant Depression). Til sammenligning er studiene på Spravato (esketamin) utført på en bestemt populasjon, nemlig pasienter som har feilet på minst to antidepressiver i den pågående depressive episoden med gjennomsnittlig MADRS på over 35, og pasienter med MADRS over 40 i studiene som er gjort hos pasienter med akutt psykiatrisk nødssituasjon¹³⁻¹⁷. For de fleste av studiene på ketamin som vi rapporterer her har det kun blitt gitt *en* dose ketamin iv (utenom Singh et al.¹⁰), og endepunktene ble målt tidlig, noen så tidlig som 24 timer etter dosen. Dette begrenser grunnlaget for å trekke konklusjon om effekt^{1-9, 11, 12}. Korttidsstudiene på Spravato har fastsatte doseringsintervall og det primære endepunktet ble målt etter 28 dager hos pasienter med behandlingsresistent depresjon, og ved 24 timer ved akutt psykiatrisk nødssituasjon med registrering av respons og remisjon inntil dag 25¹³⁻¹⁷. I studiene på ketamin iv får kontrollgruppen som oftest placebo eller i enkelte tilfeller andre legemidler som for eksempel midazolam, mens i studiene på Spravato har man aktiv placebo hvor pasientene får enten SSRI eller SNRI (i tråd med anbefalingene fra de europeiske legemiddelmyndigheter hva gjelder oppsett av studier på legemidler mot

depresjon for å vise overlegenhet²¹). I forslaget under punkt 4 hevdes det at “Ketamine has 3x the effect size of Spravato” og vi mener dette er en feilslutning. Det stemmer at effektstørrelsene på studiene på ketamin er alt fra 0,67 til 1,7 ved 24 timer på ketamin iv, mens de på Spravato (esketamin) er på 0,3 ved dag 28, men når sammenligningsgrunnlaget ikke er likt kan man på ingen måte trekke en slik konklusjon. Å sammenligne endepunkter målt ved ulike tidspunkter er ikke egnet til å trekke konklusjoner, og det å sammenligne studier med ulike pasientgrupper uten å korrigere for forskjellene er heller ikke i tråd med god praksis og gjeldende retningslinjer. Per i dag har det ikke blitt gjort head-to-head studier mellom ketamin iv og Spravato nesepressur i denne pasientgruppen. Den nærmeste studien som sammenligner disse to legemidlene er den mellom ketamin iv og esketamin iv, publisert i 2020 av Correia-Melo et al. hvor man sammenlignet effekt ved dag 1, 3 og 7 etter en enkeltdose av disse legemidlene¹⁸. Studien fant at esketamin iv ikke var dårligere enn ketamin iv ved TRD etter 24 timer, og at begge legemidlene var veltolerert.

Det er viktig å understreke at Spravato (esketamin) har fått europeisk og norsk regulatorisk godkjenning av to indikasjoner som følge av den solide dokumentasjonen som finnes på denne pasientgruppen, hvor man har studert effekt, tolerabilitet og sikkerhet i både korttids- og langtidsstudier på inntil 1 år hos mer enn 2000 pasienter i pivotale fase 3, aktiv placebo kontrollerte studier^{13-17, 22, 23}. Studiene er satt opp i tråd med internasjonale retningslinjer for gjennomføring av studier på legemidler mot depresjon. I Norge er det også ilagt strengt utleveringsbestemmelse på Spravato for å sikre trygg utlevering og minske risikoen for misbruk¹⁹, med påfølgende risikominimeringsplan for å sikre riktig bruk, og håndtering av bivirkninger pasienter kan oppleve. Ketamin iv har ikke tilsvarende dokumentasjon på behandlingsresistent depresjon og heller ikke til bruk akutt ved suicidalitet, og dermed heller ikke regulatorisk godkjenning til bruk i denne pasientgruppen. Videre finnes det ikke noen reguleringer av riktig og trygg bruk av ketamin iv på disse indikasjonene, ei heller ekstra monitorering og oppfølging av bivirkninger slik det er på Spravato.

Kostnader

Det hevdes i forslaget at bruk av intravenøs ketamin vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Spravato, siden kostnadene til legemidler er betydelig lavere. Samtidig søkes det om en metodevurdering for å få dekket kostnader knyttet til ressursbruken ved intravenøs ketamin.

Det skrives i forslaget at hver behandling med intravenøst ketamin krever 3 timer fra sykepleier og 3 timer fra psykiater. Dette kan sammenlignes med Spravato, hvor 90 % av pasienten kunne forlate klinikken i løpet av 90 minutter, og i løpet av denne perioden må pasienten kun overvåkes av en

sykepleier. Dette indikerer at administrasjonkostnadene potensielt vil være flere ganger høyere for ketamin iv. I Legemiddelverkets vurdering av Spravato er kostnadene til legemidler og administrasjon sammenlignbare, slik at det ikke er gitt at de økte personalkostnadene med ketamin IV vil være lavere enn legemiddelkostnadene til Spravato²⁴. Janssen har også tilbudt en betydelig rabattert konfidensiell pris til sykehusene enn den som fremkommer i Legemiddelverkets analyse.

En direkte kostnadssammenligning forutsetter også at effekten er sammenlignbar. Som diskutert over, mener vi at den tilgjengelige dokumentasjon for intravenøs ketamin gjør det vanskelig å si noe fornuftig om effektforskjellen.

For å kunne regne kostnader til personellkostnader forutsettes det at det er tilgjengelig arbeidskraft for å dekke det økte behovet. Hvis det ikke er tilfelle vil en økt ressursbruk medføre at andre behandlinger vil måtte prioriteres ned. Det er i dag mangel på psykiatere i store deler av helsetjenesten²⁵, slik at man også bør se på hvilke andre behandlinger innen psykiatri som vil fortrenge.

Referanser:

1. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
2. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg*. 2002 Jul;95(1):114-8, table of contents.
3. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64.
4. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1605-11.
5. Valentine GW, Mason GF, Gomez R, et al. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res*. 2011 Feb 28;191(2):122-7.
6. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42.
7. Sos P, Kirova M, Novak T, et al. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(4):287-93.
8. Lai R, Katalinic N, Glue P, et al. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Sep;15(7):579-84.
9. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jul;134(1):48-56.
10. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2016 Aug 1;173(8):816-26.
11. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):327-335.
12. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-46.
13. Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 428-438.
14. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28(2): 121-141.
15. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(10): 616-630.
16. Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3): 19m13191.
17. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24(1): 22-31.

18. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. J Affect Disord. 2020 Mar 1;264:527-534. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31786030.
19. Utleveringsbestemmelse Spravato: <https://legemiddelverket.no/nyheter/spravata-esketamin-nesespray-skal-kun-utleveres-etter-rekvisisjon-fra-sykehus>
20. Risikominimeringstiltak Spravato: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dokument/spravato-behandlingsveiledning-helsepersonell.pdf>
21. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf
22. Daly E, Trivedi MH, Janik A et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2019; 76(9): 893-903.
23. Wajs E, Aluisio L, Holder R et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). Clin Psychiatry 2020; 81(3): 19m12891.
24. https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Spravato_behandling%20ved%20behandlingsresistens%20depresjon_2020.pdf
25. <https://www.samfunnsokonomisk-analyse.no/nye-prosjekter/2021/5/10/kartlegging-av-mangelen-p-fastleger-og-sykehusleger-i-psykiatrien>

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

MT-innehaver av godkjent medikament Spravato (esketamin) nesessay, til samme pasientgruppe.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Godt oppdatert på relevant forskningslitteratur.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, betydelig behov.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Noe erfaring i lokalt fagmiljø.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Betydelig lidelse og samfunnsøkonomiske konsekvenser knyttet til terapieresistente depresjoner. Ketamin kan være et godt alternativ til en undergruppe, særlig ved uttalt terapieresistens, men også ved alvorlig suicidalitet eller andre årsaker til at raskt innsettende effekt er påkrevet, og der elektrokonvulsiv terapi ikke er indisert eller er kontraindisert.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Andre alternativer ved terapieresistent depresjon/ akutt suicidalitet er ulike kombinasjoner av antidepressiva, evt kombinert med andre psykofarmaka; ECT og TMS. Det foreligger på tross av disse alternativene fortsatt et udekket behov som behandling med ketamin, med sin unike virkningsmekanisme, gode tolerabilitet og raskt innsettende effekt, vil kunne dekke.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Metoden vil etter vår oppfatning best tilbys i spesialisthelsetjenesten på ett eller få steder med bred faglig-/spesialkompetanse på området. Dette vil sikre best mulig diagnostikk og kvalitetssikring av indikasjonsstilling, samt gjennomføringen av metoden/ behandlingen.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Erik Johnsen Renata Alisauskiene Anders Lund	Klinikkoverlege Overlege Overlege	Psykiatrisk Klinikk Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Noe relevant forskning: Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;47:351–4. 12. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:856–64. 13. Bobo WV, Voort JLV, Croarkin PE, Leung JG, Tye SJ, Frye MA. Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. Depress Anxiety. 2016;33:698–710. Singh HB et al. A double – blind, randomized, placebo-controlled, dose – frequency study og intravenous ketamine in patients with treatment resistant depression. Am J Psychiatry 2016;173:816-826. Fava M et al. Double- blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression. Mol Psychiatry 2020; 25:1592-1603.

	U.t. har kjennskap til forslagsstiller sitt prosjekt i Østfold samt tre private klinikker (Oslo, Bergen, Haugesund) som bruker metoden i Norge.
Er det klinisk behov for metoden?	Det å ha tilgang til flere behandlingsalternativer til pasienter med behandlingsresistent depresjon når behov for rask innsettende effekt i påvente av effekt av andre antidepressiva samt behov for alternativ til ECT er ønskelig.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er kommet ny forskning siste par årene som er lovende mtp dosering og klinisk anvendelse.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Jeg støtter forslagsstiller i at det er tilstrekkelig kunnskap om metoden.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Transkraniell magnet stimulering vil være interessant å gjøre en tilsvarende metodevurdering av.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er forskning som indikerer mulighet for trygt å kunne øke dosen fra 0,5 til 1 mg dersom utilstrekkelig effekt av 0,5 mg. U.t. har ikke funnet forskning med god kvalitet vedr. vedlikeholdsbehandling utover en måned. Det å åpne opp for å behandle akutt suicidalitet uten foreliggende depresjon med ketamin kan være problematisk og problemstilling bør drøftes nøye i fagmiljøene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Marit Katrine Myklebust	Overlege/ avdelingsoverlege	Psykiatriske helsetjenester i somatikk Helse Fonna HF Helse Vest RHF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022 ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi vet at medikamentet har vært i bruk ved to private klinikker i Oslo, uten så vidt vi vet det har vært evaluering/forskning tilknyttet. I tillegg til enheten ved Indre Østfold DPS, forslagstiller.
Er det klinisk behov for metoden?	Etter vår mening er det behov for større studier mtp effekt/bivirkning, både på kort og lang sikt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke i bruk ved Diakonhjemmet sykehus for behandling av psykisk lidelse
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Sentrale punkter ved Ketamin • Oppregulerer glutamat i hjernestammen, dette gir mer energi, men også risiko for psykotiske symptomer. • Nedregulerer det cholinerge systemet og gir risiko for delir. • Oppregulerer proteinsyntese i neuroner, via ukjent mekanisme som sannsynlig er det som bidrar til antidepressiv effekt, ECT har sannsynlig samme effekt på dette men data taler i retning av at ECT er mer virkningsfullt. Ketamin har effekt, men ikke like godt som rapportert i initiale studier. Bivirkningene kan være alvorlige.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Se over, før det etableres som metode bør det gjennomføres en kontrollert klinisk utprøving.

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	. Det er foreløpig uklart hvilke pasienter og når i sykdomsforløpet Ketamin kan tilføre noe fordelaktig ut over tilgjengelig behandling. Dvs, vi bør ikke utelukke ketamin som et behandlingsalternativ, men vi bør trå varsom i forhold til bruk. Det er potensielt en betydelig nedside ved bruken.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kari Helene Winger	Avdelingsleder	Voksenpsykiatrisk avdeling Vinderen, Klinikk psykisk helse og rus, Diakonhjemmet sykehus

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

--

Innspill til Nye metoder

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

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

Forslag: ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi er i grove trekk kjent med metoden gjennom litteratur og Clausens arbeid. Vi har satt oss inn i tilgjengelig evidens og har vurdert ketamin som aktuelt for flere av våre pasienter. Bortsett fra enkeltstående forsøk med Spravato etter godkjenning fra Fagdirektør, har vi ikke prøvd ketamin selv på egne pasienter.
Er det klinisk behov for metoden?	JA Det ville vært veldig nyttig med et verktøy til for alvorlig deprimerte pasienter med selvmordsproblematikk
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke hatt tilgang til å benytte denne typen behandling hos oss.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	JA Relativt sett billig metode med STORT gevinstpotensial. Litteraturen tyder på god effekt mot depresjon og suicidal adferd. Helsetjenesten, og psykiatriske døgnavdelinger spesielt, bruker i dag store ressurser på beskyttelse for selvmordstruede pasienter. Behandlingsrefraktær depresjon er et stort problem iht mangel på gode behandlinger, og for livskvalitet og leveår. ECT er ressurskrevende og mange ønsker ikke denne behandlingen. Mange får forbigående kognitive bivirkninger, som ketamin ikke har. Ketamin kan være livreddende behandling for noen av våre pasienter
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	JA Det er en avveining hvor alvorlig problemet er. Vi mener at alvorlige depresjoner med selvmordsfare er et stort og ressurskrevende felt for både pasienter og tjeneste. Ketamin vil, til tross for administrasjonskostnader og –overvåking, være et billig tiltak som er tilstrekkelig beskrevet i litteraturen.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	ECT eller medisiner. Det er tilkommet lite nye medisiner og behandlingsmåter av alvorlig depresjon de siste 20-30 årene. Andre metoder, som for eksempel transkraniell stimulering utføres ikke hos oss.

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ketamin i.v. vil være kostnadseffektivt i forhold til sykdomsbyrde, og også i forhold til alternativet, som er ECT. Det er begrensninger i kapasitet på ECT, noe som begrenser hvor mange vi kan behandle. ECT krever samhandling med anestesi, og er dermed sårbart ift anestesikapasitet, både ved akutte hendelser og andre arbeidsoppgaver de har. Det er ofte ventetid på ECT, spesielt i Vestre Agder. Ketamin i.v. vil vi kunne forestå selv med egne ressurser. Det vil heller ikke være avhengig av en stor maskin, slik ECT er. Dermed vil det være lettere å selv kunne dimensjonere kapasiteten i forhold til behovet.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Innspillene er gitt 4.3.2022 av		
1. Tore Buer Christensen	1. psykiater, overlege akuttenhet og medisinsk faglig rådgiver PSA	1. Klinikk for psykisk helse, Sørlandet sykehus HF
2. Hans-Jørgen Walvig	2. psykiater, overlege akuttenhet PSA	2. Klinikk for psykisk helse, Sørlandet sykehus HF
3. Karin Drivenes	3. farmasøyt, rådgiver KPH	3. Klinikk for psykisk helse, Sørlandet sykehus HF

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_018

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Vår fagperson stiller en del spørsmålstegn til premissene som legges i forslaget, for eksempel effekt av legemiddelet og ECT. Kanskje metoden bør prøves ut i kliniske studier?

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

Navn:
E-post: Tone.Kaldestad@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Bør ses i sammenheng med esketamin som ble plassert 1.2.2020, med samme indikasjon. Metode er off-label for dette legemidlet. Bruk av ketamin er godkjent på blå resept til palliativ smertelindring i livets slutfase og indikasjon anestesi

Saksnummer 051-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_029 Robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller fremmer forslaget som privatperson.
- Metoden omhandler robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk.
- Forslagsstiller peker på at helsetjenesten står overfor utfordringer med å sikre bærekraft. Det å innføre metoder som øker faste og variable kostnader, og som reduserer utnyttelsesgrad av andre kapitalinvesteringer og personell må være godt dokumentert å gi en tilleggsgevinst som motiverer at det skal prioriteres.
- Tilstanden har relativt lav alvorlighetsgrad, metoden har en forventet effekt som ved etablerte metoder. Peker på økt risiko sammenlignet med operasjon i lokalanestesi hos eldre.
- Dagens tilbud omfatter:
 - o Fremre plastikk i lokalbedøvelse.
 - o Ulike varianter av laparoskopisk ikke-robotassistert kirurgi i generell anestesi (for eksempel TAPP).
 - o Robotassistert laparoskopisk kirurgi i generell anestesi.
- Med økt anskaffelse av roboter til urologisk kreftkirurgi ved offentlige sykehus, så peker forslagsstiller på økt indikasjonsglidning, der roboter brukes til annen type kirurgi.
- Hvis metoden blir standard vil, ifølge forslagsstiller, operasjonskapasiteten i helsetjenesten samlet sett bli redusert og kostnader vil øke med over 100.000.000 NOK.
- Foreslår at en metodevurdering sammenligner kostnadseffektivitet hos yngre og eldre pasienter mellom: Ikke-robotassistert laparoskopisk lyskebrokkkirurgi og robotassistert laparoskopisk lyskebrokkkirurgi. Vurdere å inkludere lyskebrokkkirurgi i lokalanestesi.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen vedlagt):

- Viser til at Bestillerforum tidligere har behandlet forslag om robotassistert kirurgi til flere mulige pasientgrupper ([ID2020_015](#)). Det ble da besluttet ikke å gi oppdrag om en nasjonal metodevurdering. (Kommentar fra sekretariatet: I protokollen står også følgende: *Robotassistert kirurgi er en etablert metode i spesialisthelsetjenesten innenfor mange ulike fagfelt. Videre innføring av denne typen teknologi bør inngå som del av randomiserte kontrollerte studier da det er ønskelig med mer dokumentasjon av effekter på ulike tilstander.*)
- Lyskebrokk er relativt vanlig og det gjennomføres ca. 6 000 inngrep per år.
- Forslagstiller ønsker å belyse problemstillinger rundt anskaffelse av roboter med indikasjonsglidning til fagområder utover urologi. Innkjøp av robot medfører økte faste og variable kostnader. En utvidelse til andre pasientgrupper vil gi økte utgifter for helseforetakene og påvirke innkjøp av annet utstyr. Det pekes på at det er behov for godt dokumentasjonsgrunnlag hvis disse innkjøpene skal prioriteres.
- Det finnes flere produsenter med CE-merket robotutstyr på markedet. I Norge benyttes i hovedsak roboter fra en produsent (da Vinci).

NYE METODER

- Firma har oppgitt at det finnes ca. 20 da Vinci-roboter fordelt på 16 sykehus i Norge og at 60 % av disse sykehusene tilbyr robotassistert lyskebrokkkirurgi.
- Det er viktig å vurdere sikkerhetsaspekter ved nye kirurgiske inngrep hvor robotassistert metode introduseres.
- Det er finnes godt dokumentasjonsgrunnlag. Dokumentasjonen peker i retning av at laparoskopisk lyskebrokkkirurgi med og uten robotassistanse har samme risikoprofil og effekt, men at robotassistanse ikke har vist kostnadseffektivitet.
- Identifisert en HTA fra EUnetHTA 2019 som konkluderte med at robotassistert kirurgi ikke ga fortrinn i sikkerhet, tilbakefall/reoperasjoner eller helseøkonomisk gevinst.
- Identifisert syv oversiktsartikler publisert 2019-2021 der ingen understøttet tidseffektivitet eller bedret sikkerhet/resultat for pasienten ved bruk av robot.
- Identifisert flere artikler, fire pågående systematiske oversiktsartikler og 13 pågående studier som vil publisere data fortløpende.
- Identifisert dokumentasjon peker på at lyskebrokkoperasjon er et relativt kort inngrep og at lengre inngrep kan være bedre egnet.
- Hvis det er et ønskelig å se på en avgrenset indikasjon for robotassistanse ved kirurgiske inngrep synes dokumentasjonsgrunnlaget å være tilstrekkelig for metodevurdering av robotassistert lyskebrokkkirurgi.
- En fullstendig metodevurdering kan inkludere en generell vurdering av robotassistert kirurgi og de helseøkonomiske konsekvensene av innkjøp av utstyr, konsekvenser av omorganisering av personal, ressursbruk ved indikasjonsglidning, løpende kostnader ved de inngrepene.
- Det kan også vurderes å gjennomføre en hurtig metodevurdering, da det synes som om en produsent dominerer det norske markedet.

Innspill 1. Fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra Intuitive som selger og distribuerer da Vinci Surgical Systems.
- Da Vinci-systemet finnes i ulike generasjoner og ble CE-merket første gang i 2001.
- Viser til sitt [innspill til ID2020_015](#) der de referer til fordeler ved robotassistert kirurgi og ved hvilke prosedyrer det er hyppigst brukt i Norge. I det innspillet foreslo firma generelle aspekter som er relevante for vurdering av robotassistert kirurgi.
- Ulike helseforetak bygger opp sitt robotassisterte tilbud forskjellig. Påpeker at det kan være viktig at hver avdeling selv kan vurdere hvilke indikasjoner de anser som relevante for bruk.
- Det er mer enn 20 da Vinci-plattformer installert i Norge, teknologien er i bruk ved alle universitetssykehusene. Mer enn halvparten av norske sykehus som har et slikt robotsystem, bruker det ved noen av sine lyskebrokkoperasjoner.
- Robotassistert kirurgi egner seg for voksne med primær lyskebrokkindikasjon (førstegangs, tilbakevendende og komplekse reparasjoner).
- Robotassistert kirurgi er en videreføring av laparoskopisk kirurgi for lyskebrokk som gir økt presisjon og visualisering av anatomen, noe som er viktig for komplekse pasienter, for eksempel pasienter tidligere operert for lyskebrokk eller bekkenkirurgi, høy BMI mv.
- Viser til studier som viser at robotassistanse bidrar til trygg og presis kirurgi for lyskebrokk.
- Viser til antakelse om at robotassistanse kan gi en høyere andel minimal-invasiv behandling.
- Kan være vanskelig å sammenligne robotassistert operasjon med vanlig laparoskopisk operasjon eller med åpen kirurgi fordi pasientpopulasjonene kan være forskjellig.

NYE METODER

- Innspillet peker på hensyn ved vurdering av samlet verdi av metoden:
 - o Plattformene som brukes er delt mellom flere fagområder, slik at investeringer, opplæring og infrastruktur vil bli delt mellom kliniske disipliner.
 - o Viktig å vurdere fordeler med robotassistanse kontra åpen kirurgi (færre komplikasjoner, kortere sykehusopphold, osv)
 - o Fordeler for pasientene inkluderer lavere smerte, lave tilbakefallsrater, muliggjør minimalinvasivt inngrep også for pasienter som må opereres med lavt intraabdominalt trykk.
- Ved sammenligning mellom robotassistert og konvensjonell laparoskopi, pekes det på:
 - o Lavere bemanning ved robotassistert kirurgi.
 - o Ressursbruk: inkludere ressursreduksjon pga. mindre behov bruk av stifter og ballongdissektorer ved robotassistert kirurgi.
- Innspillet lister opp en rekke referanser og kilder.

Innspill 2. Fra fagmiljø/helseforetak (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra representant for det gastrokirurgiske overlegekollegiet ved Drammen sykehus.
- Viser til at dette er et motsvar til innsendt forslag om metodevurdering.
- Robotassistert lyskebrokkkirurgi er utført ved Drammen sykehus siden 2018 til selekterte pasienter. Bakgrunnen for innføringen var erfaringer fra utenlandsopphold og hospitering ved sentre der metoden var i bruk.
- Metoden er bl.a. i bruk i Drammen, Arendal, Tønsberg, Hamar. Er dessuten i bruk ved store brokksentre i Sverige og Danmark.
- Robotassistert lyskebrokkkirurgi er en videreutvikling av laparoskopisk kirurgi. Roboten bidrar til bedre kontroll og presisjon for kirurgen. Metoden kan ansees som en videreutvikling, ikke en ny metode.
- Viser til ikke-publiserte data som viser at robotassistert lyskebrokkkirurgi har gitt lavere tilbakefallsrate enn tradisjonelle metoder.
- Lyskebrokkkirurgi er et voluminngrep som er vurdert som egnet for å høste erfaring med robotsystemet til nytte i mer komplekse behandlinger.
- Internasjonale guidelines anbefaler at lyskebrokk opereres med laparoskopisk metode fremfor åpen fremre plastikk hos alle som tåler generell anestesi.
- Guidelines for lyskebrokkkirurgi er sist publisert i 2018. I internasjonale fora anbefales nå robotassistert kirurgi. Lyskebrokkkirurgi er den raskest voksende indikasjonen for robotassistert kirurgi i USA.
- Forslaget anfører en økt kostnad på inngrepene sammenlignet med åpen kirurgi. Ihht guidelines pekes det på at man må sammenligne med kostnadene ved konvensjonell laparoskopisk kirurgi. Viser til erfaringer med at kostnadsnivået er sammenlignbart. En totalvurdering av kostnader som inkluderer tilbakefall, smerter etc. vil være svært krevende.
- Viser til at det finnes en rekke artikler, review-artikler og guidelines på fagfeltet. De to enkeltartiklene som forslagsstiller refererer til er ifølge innspillet ikke relevante for problemstillingen.

Innspill 3. Fra kliniker/helseforetak (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra kliniker ved Sørlandet sykehus, Arendal.

NYE METODER

- Innspillet fremhever at robotassistert lyskebrokkoperasjon ikke er en «ny metode» og at det ikke er grunn til å stanse eller begrense bruken.
- Metoden har vært i bruk i Norge siden 2017, i Arendal siden 2018.
- Robotassistert lyskebrokkoperasjon skiller seg fra laparoskopisk operasjon kun ved at det brukes robotinstrumenter i stedet for vanlige laparoskopiske instrumenter.
- Innspillet viser til at påstått økt tidsbruk sammenlignet med vanlig laparoskopisk operasjon er ubetydelig.
- Robotassistert lyskebrokkoperasjon kan brukes for alle pasienter som er aktuelle for laparoskopisk operasjon. I tillegg kan metoden benyttes når vanlig laparoskopisk operasjon er kontraindisert, for eksempel ved residiv brokk, særlig stort brokk, etter prostataoperasjoner, hos pasienter som bruker blodfortynnende. En sjelden gruppe er pasienter med infeksjon i nett etter tidligere operasjon, der nettet må fjernes. Dette er en avansert operasjon og tryggere og enklere med robot.
- Det finnes ikke studier som påviser signifikant forskjell mellom vanlig og robotassistert laparoskopisk operasjon. Det er lav residiv-rate etter vanlig laparoskopisk operasjon, de fleste robotkirurger mener den er enda lavere etter robot-assistert operasjon.
- Viser til personlig erfaring, der flertallet som opereres med robot har stort brokk, residiv brokk, tidligere prostataoperasjon osv. Disse pasientene ville blitt operert med åpen operasjon hvis ikke robot var tilgjengelig.
- Innspillet viser til at andre fordeler med metoden bl.a. omfatter bedre ergonomi for operatør (reduisert sykefravær), ikke behov for assistent (kan bidra til å løse bemanningsproblemer), bidrag til rekruttering av kirurger, bedre opplæring av LIS-leger og kirurger generelt i robotkirurgi (starte med enkle inngrep).

Innspill 4. Fra kliniker/helseforetak (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra kliniker ved Sykehuset Telemark
- Sykehuset startet med da Vinci Xi innen gastroenterologisk kirurgi i 2018.
- Ser fordeler innen peroperative tekniske ferdigheter og ikke minst postoperative fordeler for pasienten i forhold til laparoskopisk kirurgi og åpen kirurgi.
- I perioden 01.09.18-31.12.20 opererte sykehuset 69 pasienter for lyske/lårbrokk med Da Vinci. Startet med enkle lyskebrokk for å opparbeide erfaring, utvidet indikasjonsstillingen til mer kompliserte brokk. Pasienter med store skrotalhernier, lyskebrokk etter RALP, residivbrokk etter kombinasjonen TEP og åpen lyskebrokkkirurgi, kan nå tilbys minimalinvasiv kirurgi med Da Vinci.
- Viser til sykehusets indikasjonsstilling på hvilke pasienter som er aktuelle (se innspillet).

Innspill 5. Fra privatperson (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra privatperson.
- Viser til at metoden er relativt godt etablert i Norge og internasjonalt.
- Behandling av brokk med åpne og minimalt invasive prosedyrer har høy standard når det gjelder utfall, men det er fortsatt behov for forbedringer, særlig reduksjon av postoperativt, serom, kronisk smerte og tilbakefall. Robotassistert tilgang gir god anatomisk oversikt og kan bidra til dette.
- Det planlegges en randomisert multisenterstudie i Norge som sammenligner laparoskopisk tilgang med robotkirurgisk.

NYE METODER

- Metoden er særlig aktuell ved vanskelige brokkoperasjoner etter tidligere kirurgi mv.
- Også aktuelt for opplæring av nye leger og opplæring i robotassistert kirurgi.
- Peker på fordeler for pasientene med metoden, inkl. reduksjon av serom/hematom, kronisk smerte og tilbakefall ved vanskelige operasjoner.
- Fordeler for brukerne av metoden inkluderer ergonomi, brattere læringskurve og tilgjengelighet til teknologien for opplæring og gjennomføring.
- Metoden er ikke ment å være hovedmetode for operasjon av lyskebrokk, men et viktig supplement ved vanskelige tilfeller og ved opplæring av kirurger.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Om klinisk behov: Relevansen/samlet nytteverdi ved bruk av robot for denne prosedyren er usikker, dette bør være mål for vurderingen som skal gjøres inkludert ev kostnadsdrivende effekter. Robotkirurgien introduseres bredt og mange sykehus har ervervet robot, det er behov for bedre kunnskapsgrunnlag for å si hvordan bruken skal prioriteres. Bør prioriteres for metodevurdering, nytteverdi sett opp mot utgifter/kostnader. Det synes foreligge lite level 1 evidence. The RIVAL trial støtter vel også opp om behov for å vurdere bruken av robot ved lyskebrokk. Andre forhold: Kostnadseffektivitet synes være hoved-enderpunktet i forslaget. Viktig også kartlegge andre fordeler/ulempes ved robotkirurgi i denne sammenhengen som kan støtte tolkningen av funn relatert til hoved-enderpunktet. Bør også vurdere om man i evalueringen skal inkludere bruk av robot for annen type brokk som kompliserte ventralhernier for å gjøre en bredere analyse ift. problemstillingen brokk. Nytteverdien av robot for brokk vil trolig variere ift. type brokk.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogrammer påvirkes.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Lukas Månsson
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lukas.mansson@gmail.com/41364591
Dato for innsending av forslag	09.12.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Robotassistert lyskebrokkkirurgi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Robotassistert lapraskopisk lyskebrokk kirurgi, er en metode der man bruker en robot (den som i dag brukes på norsk marked er DaVinci) ved lapraskopisk operasjon for lyskebrokk.

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

Helsetjenesten står innfør utfordringer å sikre bærekraft. Det å innføre metoder som øker faste og variable kostnader, reduserer utnyttelsesgrad av andre kapitalinvestering og personell må være godt dokumentert å gi en tilleggs gevinst som motiverer at det skal prioriteres.

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

Sammenligne kostnadseffektivitet hos yngre og eldre pasienter mellom i første hånd:
Ikke robotassistert lapraskopisk lyskebrokkkirurgi og Robotassistert lapraskopisk lyskebrokk kirurgi

Alternativt fremfor alt hos eldre også inkludere lyskebrokk kirurgi i lokalanestesi. Her er det litteratur som taler for en vesentlig redusert risiko for alvorlige komplikasjoner, men dette er ikke den sentrale spørsmålet i metodevurderingen som man ber om.

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

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

Dagens tilbud er:
Fremre plastikk i lokalbedøvelse
Ulike varianter som TAPP av lapraskopisk ikke robotassistert kirurgi i generell anestesi
Robotassistert lapraskopisk kirurgi i generell anestesi.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Med en økt anskaffelse av roboter til fremfor alt urologisk kreftkirurgi ved offentlige sykehus, så ser vi en økt indikasjonsglidning, der disse robotene begynner å brukes til annen type av kirurgi.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☒

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

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

Klinisk effekt ☒

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Relativ lav

Forventet effekt

Som ved etablerte metoder

Sikkerhet og bivirkninger

Lik som etablert lapraskopisk kirurgi, økt risiko sammenlignet med operasjon i lokalanestesi hos eldre.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 6000 per år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Hvis metoden blir standard metode vil operasjonskapasiteten i helsetjenesten samlet sett bli redusert og kostnader vil øke med over 100.000.000 NOK.

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

[https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(21\)00196-4/fulltext](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(21)00196-4/fulltext)

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-018-06606-9>

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

Flere leverandører, men er per i dag kun produktene med varenavn DaVinci som brukes i Norge

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

Eksisterer

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Har ikke noen interessekonflikter, annet enn at jeg ønsker en bærekraftig utvikling av helsetjenestene.

Egnetthetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_029 Robotassistert lyskebrokkkirurgi

1.1 Oppsummering

Sykdomsbeskrivelse/forekomst

Et brokk oppstår når bukinnhold presses ut gjennom et svakt punkt mellom musklene i bukveggen (1-3). Tilstanden er relativt vanlig og det gjennomføres ca. 6 000 inngrep per år (4).

Metode til vurdering

Det aktuelle forslaget for metodevurdering gjelder et avgrenset fagfelt; robotassistert lyskebrokkkirurgi og forslaget er sendt inn fra helsepersonell. Metodevarsel om generell bruk av robotkirurgi ble behandlet i Nye metoder i april 2020 (5) og det ble da besluttet å ikke gjennomføre metodevurdering.

Forslagstiller ønsker å belyse problemstillinger rundt anskaffelse av roboter med indikasjonsglidning til andre fagområder utover urologi. Han viser til at innkjøp av robot medfører at det innføres metoder som øker faste og variable kostnader. En utvidelse av robotassistert kirurgi til andre pasientgrupper vil medføre behov for innkjøp av flere roboter for å kunne tjene flere operasjonsstuer parallelt, og dermed økte utgifter for helseforetakene og påvirke innkjøp av annet utstyr (4). Firma som distribuerer roboter i Norge har oppgitt at det finnes ca 20 da Vinci roboter (6) fordelt på 16 sykehus i Norge og at 60 % av disse sykehusene tilbyr robotassistert lyskebrokkkirurgi.

Dokumentasjonsgrunnlaget

Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være godt, og ser ut til å peke på at bruk av robotassistert metode ved laparoskopisk lyskebrokkkirurgi med og uten robotassistanse har samme risikoprofil og effekt for inngrepet, men at robotassistanse ikke har vist kostnadseffektivitet.

Eksempelutstyr, CE-merking og tiltenkt bruk

Det finnes flere produsenter med CE-merket robotutstyr på markedet. I Norge er det størst andel roboter fra en produsent (da Vinci).

Populasjon: Voksne med lyskebrokk	Komparator: Operasjon av lyskebrokk uten robot, laparoskopisk og åpen kirurgi
Intervensjon: Robotassistert operasjon av lyskebrokk	Utfall: Effekt/sikkerhet, tidsbruk, helseøkonomi.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Mage- og tarmsykdommer 2: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer 3: Velg fagområde	Underområde: Velg eventuelt underområde
		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering	☒ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: CE merket for bukkirurgi		Kommentar:	
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk ☒ Sikkerhet ☒ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt	
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: Hvis det er et ønskelig å se på en avgrenset indikasjon for robotassistanse ved kirurgiske inngrep synes dokumentasjonsgrunnlaget å være tilstrekkelig for gjennomføring av metodevurdering av robotassistert lyskebrokkirurgi. Det kan også vurderes å gjennomføre en hurtig metodevurdering, da det synes som om en produsent dominerer det norske markedet.			

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2022_029 Robotassistert lyskebrokkirurgi

2.1 Om metoden

- Robotassistert laparoskopisk lyskebrokkirurgi er en metode der man benytter en robot ved inngrepet. Den som i dag benyttes i Norge er da Vinci.
- Lyskebrokk kan opereres åpent eller laparoskopisk.
- Kommunikasjon med firma viser at det finnes ca. 20 da Vinci roboter fordelt på 16 sykehus i Norge.
- Robotassistert kirurgi benyttes i hovedsak innen urologi, men også innen andre fagområder som buk-kirurgi (tarmreseksjoner) og gynekologi (hysterektomier).
- Så mange som 60 % av sykehusene gjennomfører robotassistert lyskebrokkirurgi.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Én publisert HTA fra EUnetHTA 2019 (7) som konkluderte med at robotassistert kirurgi ikke ga fortrinn i sikkerhet, tilbakefall/reoperasjoner eller helseøkonomisk gevinst.
- Syv oversiktsartikler er publisert i perioden 2019-2021, hvorav tre i 2019 (8-10) og fire i 2021 (11-14). Noen av disse metaanalysene er relativt store.
- Ingen av oversiktsartiklene har vist funn som understøttet tidseffektivitet eller bedret sikkerhet/resultat for pasienten ved bruk av robot ved. Lyskebrokkoperasjon er et relativt kort inngrep tidsmessig og dokumentasjonen antyder at inngrep av lengre varighet kan være bedre egnet.

2.3 Om bestillingsanbefaling

Hvis det er ønskelig å vurdere en enkeltindikasjon i forhold til robotassistert kirurgi, så synes dokumentasjonsgrunnlaget å være tilstrekkelig for å vurdere robotassistert lyskebrokkirurgi.

Selv om det i utgangspunktet er flere tilbydere av CE merket utsyr på markedet i Europa, kan det se ut som et det i Norge kun er en aktør på markedet. Det kan derfor vurderes å gjennomføre en hurtig metodevurdering hvis det anses som mer hensiktsmessig.

Ved ønske om en generell vurdering av robotassistert kirurgi og de helseøkonomiske konsekvensene ytterligere innkjøp av utstyr vil medføre, kan det gjennomføres en fullstendig metodevurdering.

En fullstendig metodevurdering åpner for å utrede konsekvenser som følge av en eventuell omorganisering av personalgrupper for å utnytte kapasiteten på innkjøpt utstyr og kartlegge mulig ressursbruk ved indikasjonsglidning til nye kirurgiske inngrep. I tillegg vurdere omfanget av de løpende kostnadene engangsutstyret for de ulike inngrepene medfører.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_029 Robotassistert lyskebrokkkirurgi

Generisk navn	Robotassistert kirurgi ved lyskebrokk
Produktnavn	«da Vinci» har størst andel i det norske markedet per i dag (19)
Produsenter	Det er flere ulike tilbydere av CE-merket utstyr – listen er antatt å ikke være fullstendig. da Vinci SI®, da Vinci SP®, da Vinci XI®, da Vinci X®, Freehand v1.2, Surgenius Beta, Senhance™ Surgical System

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden som foreslås er robotassistert kirurgi til benyttelse ved lyskebrokkoperasjoner. Urologi er det fagfeltet i Norge som har størst erfaring med robotassistert kirurgi, nå med utvidelse og benyttelse av robotassistert kirurgi til fagfelt som gynekologi (hysterektomi), nedre buk (del-tarmsreseksjoner og endetarmsreseksjoner). Kommunikasjon med firma viser at det i Norge i dag finnes ca. 20 roboter av typen da Vinci, fordelt på 16 sykehus. Robotassistert kirurgi benyttes i hovedsak innen urologi, men også innen buk-kirurgi og gynekologi. Så mange som 60 % av sykehusene tilbyr robotassistert lyskebrokkkirurgi.
Potensiell nytte	Forslagstiller ønsker å belyse problemstillinger rundt anskaffelse av roboter med indikasjonsglidning til andre fagområder utover urologi. Han viser til at innkjøp av robot medfører at det innføres metoder som øker faste og variable kostnader. Forslagstiller er bekymret for at dette vil kunne føre til en reduksjon i utnyttelsesgraden av personell og andre kapitalinvesteringer. Videre, at vi har behov for et godt dokumentasjonsgrunnlag som viser til gevinst, hvis disse innkjøpene skal prioriteres (4)
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Viktig å vurdere sikkerhetsaspekter (peri- og postoperative blødninger, økt infeksjonsrate, behov for reoperasjoner og død) ved nye kirurgiske inngrep hvor robotassistert metode introduseres.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Et brokk oppstår når bukinnhold presses ut gjennom et svakt punkt mellom musklene i bukveggen. Det svake punktet i bukveggen muskler kan være medfødt eller et resultat av skade og belastning. Tunge løft, sterk hoste eller hard pressing ved toalettbesøk eller trening gir økt risiko for lyskebrokk. Brokk kan også forekomme andre steder enn i lysken (1). Tilstanden er relativ vanlig og det gjennomføres ca. 6 000 lyskebrokk-inngrep per år (4).
Dagens behandling	Operasjon av lyskebrokk gjøres i dag vanligvis som laparoskopisk eller åpen kirurgi i narkose. I noen tilfeller benyttes en såkalt fremre plastikk i lokalbedøvelse (1). Ved åpen kirurgi lages et snitt på fem til ti centimeter og bukinnholdet dyttes tilbake på plass, eventuelt kuttet brokket vekk. En støttende lapp eller et nett sys vanligvis over det svake punktet for å forhindre at bukinnholdet kommer ut på nytt. Åpen kirurgi brukes mest på ensidig lyskebrokk og hindrer tilbakefall i større grad enn laparoskopisk kirurgi ved denne type brokk (2;3). Ved laparoskopisk kirurgi fører kirurgen et laparoskop gjennom et lite snitt ved navlen. Laparoskopet er et instrument med lys og kamera som gjør det mulig å utføre operasjonen ved å følge med på en skjerm koblet til kameraet. Samtidig lages ett eller flere mindre kutt lenger ned på buken. Her føres operasjonsinstrumenter inn for å operere brokket. Også ved kikkhullskirurgi bruker kirurgen en støttende lapp eller et nett for å forhindre tilbakefall (1-3)

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	
--	--

3.2 Referanser

[Oppgi referanser – bare de du selv har lest: Referer til primærstudier bare dersom du gjengir resultater. Begrens til det mest nødvendige. Bruk referansestil for helseforvaltningen (se søkelogg).]

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_029 Robotassistert lyskebrokkkirurgi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av syv oversiktsartikler som omhandler robotassistert lyskebrokk basert på RCT'er publisert i perioden 2019-2021 (8-14), hvorav tre i 2019 (8-10) og fire i 2021 (11-14). Noen av disse metaanalysene er relativt store. For eksempel inkluderte en av disse ni oversiktsartikler 64 426 pasienter (12).
- Ingen av oversiktsartiklene har vist funn som understøttet tidseffektivitet eller bedret sikkerhet/resultat for pasienten ved bruk av robot ved lyskebrokk operasjoner. Dokumentasjonen antyder at lyskebrokkoperasjoner mulig egner seg i mindre grad enn lengre og mer krevende inngrep.
- Ingen av oversiktsartiklene har vist funn som understøttet tidseffektivitet eller bedret sikkerhet/resultat for pasienten ved bruk av robot ved lyskebrokk operasjoner. Dokumentasjonen antyder at lyskebrokk operasjoner mulig egner seg i mindre grad enn lengre og mer krevende inngrep.
- Videre fant vi fire pågående systematiske oversiktsartikler under utarbeidelse og 13 pågående studier som vil publisere data fortløpende, hvorav tre er ferdig med rekruttering, og ni fortsatt rekrutterer pasienter i studiene.
- Utover dette fant vi fem artikler med fokus på publikasjonsskjevhet som er publisert frem til 2022 (15-20).

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Et metodevarsel ble fremstilt på robotassistert kirurgi i februar 2020 (5). Flere mulige inngrep på ulike pasientgrupper med brede sykdomsspektre uten klar avgrensning ble foreslått. Metodevarselet ble behandlet av Bestillerforum for nye metoder i april 2020 og det ble ikke gitt oppdrag om nasjonal metodevurdering.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger en metodevurdering fra det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (7). Denne kunne ikke konkludere med at det var grunnlag til å understøtte bruk av robotassistert lyskebrokkkirurgi i forhold til lyskebrokkkirurgi uten robotassistanse. Rapporten tar for seg flere ulike robotassisterte inngrep, og antyder at flere av inngrepene av kort varighet ikke har vist seg å ha fordeler med bedret sikkerhet, effektivitet eller kostnadseffektivitet med robot.
Metodevarsel	
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

5. Versjonslogg

ID2022_029 Robotassistert lyskebrokkkirurgi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
01.03.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

1. NIH Norsk Helsenet. Lyskebrokkoperasjon hos voksne [nettdokument]. Tiller Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 16.07.2020; lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kirurgi/operasjoner/lyskebrokkoperasjon-hos-voksne/>
2. Burney R. Inguinal hernia in adults. BMJ Best Practice [database]. London: BMJ Publishing Group [oppdatert 16.09.2021; lest 24.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/723>
3. Trondsen E. Laparoskopisk operasjon for lyskebrokk: Kirugen.no [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://kirugen.no/ukategorisert/laparoskopisk-operasjon-for-lyskebrokk/>
4. Forslag ID2022_029 Robotassistert kirurgi - indikasjon II [nettdokument]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 09.01.2022; lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/robotassistert-kirurgi-indikasjon-ii>
5. Forslag ID2020_015 Robotassistert kirurg [nettdokument]. Oslo: Nye metoder [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/robotassistert-kirurgi>
6. About da Vinci systems [nettdokument]. Sunnyvale, California: Intuitive [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.davincisurgery.com/>
7. EUnetHTA. Robot-assisted surgery in thoracic and visceral indications. Diemen (The Netherlands): European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2019. Tilgjengelig fra: <https://eunetha.eu/otca14-robot-assisted-surgery-for-thoracic-and-visceral-surgery-final-assessment-now-available/>
8. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, Bruni PG, Lombardo F, Perali C, et al. Robotic inguinal hernia repair: is technology taking over? Systematic review and meta-analysis. Hernia 2019;23(3):509-19.
9. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G, Lombardo F, Bonitta G, Morlacchi A, et al. Primary inguinal hernia: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic transabdominal preperitoneal, totally extraperitoneal, and robotic preperitoneal repair. Hernia 2019;23(3):473-84.
10. Henriksen NA, Jensen KK, Muysoms F. Robot-assisted abdominal wall surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. Hernia 2019;23(1):17-27.
11. Qabbani A, Aboumarzouk OM, ElBakry T, Al-Ansari A, Elakkad MS. Robotic inguinal hernia repair: systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg 2021;91(11):2277-87.
12. Solaini L, Cavaliere D, Avanzolini A, Rocco G, Ercolani G. Robotic versus laparoscopic inguinal hernia repair: an updated systematic review and meta-analysis. J Robot Surg 2021.
13. Ye L, Tang AB, Shenoy R, Mederos MA, Mak SS, Booth MS, et al. Clinical and Cost Outcomes of Robot-Assisted Inguinal Hernia Repair: A Systematic Review. J Am Coll Surg 2021;232(5):746-63.e2.
14. Zhao F, Wang B, Chen J. Comparison between robotic and laparoscopic inguinal hernia repair in Caucasian patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med 2021;9(10):885.
15. Di Benedetto F, Ballarin R, Magistri P. Robotic distal pancreatectomy: can results overcome cost-effectiveness prejudices? Hepatobiliary Surg Nutr 2019;8(3):304-6.
16. Faucheron JL, Sage PY, Trilling B. Open, Laparoscopic, or Robotic Rectal Cancer Surgery: Adjustments for Biases May Increase the Differences. Ann Surg 2018;268(6):e50-e1.
17. Hansen DL, Fonnes S, Rosenberg J. Spin is present in the majority of articles evaluating robot-assisted groin hernia repair: a systematic review. Surg Endosc 2022.
18. Patel SV, Van Koughnett JA, Howe B, Wexner SD. Spin Is Common in Studies Assessing Robotic Colorectal Surgery: An Assessment of Reporting and Interpretation of Study Results. Dis Colon Rectum 2015;58(9):878-84.
19. Servais EL. The continued condemnation of robotics-yet another case of confirmation bias. J Thorac Cardiovasc Surg 2022;163(1):e97-e8.
20. Zeuschner P, Linxweiler J, Mohr R, van Heemskerk S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S, et al. Robot-assisted versus open radical cystectomy: A cohort study on perioperative outcomes accounting for stage selection bias and surgical experience. Int J Med Robot 2021;17(4):e2258.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_029
Metodens tittel:	Robotassistert kirurgi - indikasjon II Til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Laura Lüdtke
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Intuitive Surgical
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	laura.ludtke@intusurg.com , +46 706 999 516

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Intuitive Surgical produserer det robotassisterte kirurgiske systemet da Vinci, og er nevnt som en av produsentene i "Forslaget (ID2022_029)" I vårt innspill til ID2020_015 i april 2020, gav vi informasjon som viste at robotassistert kirurgi er en etablert metode i Norge og refererte til bevis som underbygger at denne metoden kan ha fordeler fremfor konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Vi bemerket også at innspillene fra Helse Vest RHF, Helse Sør-Øst RHF og Helsedirektoratet til ID2020_015 støttet vårt innspill.¹ For sak ID2020_015 besluttet Bestillerforum RHF den 27.04.2020 følgende: "Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering" og "Robotassistert kirurgi er en etablert metode i spesialisthelsetjenesten innenfor mange ulike fagfelt". Link: ID2020_015. Siden den gang har robotassistert kirurgi fortsatt å bidra til behandling av norske pasienter og har blitt enda mer etablert som metode i norsk spesialisthelsetjeneste. Dette dokumentet er et innspill til Forslag ID2022_029 som omhandler robotassistert lyskebrokkkirurgi. Våre kommentarer og innspill fokuserer spesifikt på følgende:

- Forslag til pasientgrupper, sammenligning (inkludert en bemerkning om hvordan robotassistert kirurgi muliggjør en generelt høyere grad av minimalinvasiv kirurgisk behandling ved lyskebrokkkirurgi) og resultater, basert på vår oppfatning av de viktigste og mest studerte endepunktene for lyskebrokk.
- I tillegg har vi lagt til en rekke aspekter å vurdere ved evaluering av den kliniske og økonomiske verdien av robotassistert lyskebrokkkirurgi.

Verdien av robotkirurgi er beskrevet innen flere indikasjoner og fagområder og utviklingen går raskt. Ved innføring av robotkirurgi i en kirurgisk avdeling gjøres det strategiske vurderinger for å sikre en trygg og god implementering og bruk av teknologien. Det snakkes om å etablere et teknologi-sentrert robotassistert tilbud, ikke nødvendigvis et indikasjons-sentrert tilbud. De ulike Helseforetakene bygger opp sitt robotassisterte tilbud forskjellig, avhengig av det øvrige behandlingstilbudet, pasienttilgang, operasjonsvolum, læringskurver etc. Således kan det være viktig at hver avdeling selv har mulighet til å vurdere hvilke indikasjoner de anser som verdifulle tilknyttet pasientbehandlingen.

Vi setter pris på deres vurdering av de fremlagte kommentarer og innspill i dette dokumentet. Ved behov står vi til deres disposisjon for fremlegging av ytterligere informasjon.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Ja. [REDACTED]²

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

I Norge har da Vinci roboten vært i bruk siden 2004³ innen ulike kliniske fagområder.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Det er i dag mer enn 20 installerte da Vinci robotassisterte kirurgiske plattformer i Norge, og teknologien er i bruk ved alle norske universitetssykehus. Mer enn halvparten av de norske sykehusene med et da Vinci-system benytter det ved noen av sine lyskebrokkoperasjoner².

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

Beskriv kortfattet:

Robotassistert kirurgi er en form for laparoskopisk kirurgi egnet for voksne med primær lyskebrokkindikasjon (første gangs uni/bilateral reparasjon, reparasjon av tilbakevendende lyskebrokk og komplekse brokkreparasjoner).

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

Beskriv kortfattet:

- Laparoskopisk og/eller robotassistert lyskebrokkreparasjon: «Totally extraperitoneal (TEP) repair» og «Transabdominal preperitoneal (TAPP) repair»⁴
- Åpen kirurgisk reparasjon av lyskebrokk (Lichtenstein)

Robotassistert kirurgi er en videreføring av laparoskopisk kirurgi ved lyskebrokkkirurgi som gir kirurger et **komplement til konvensjonell laparoskopisk behandling**⁵. Robotassistert lyskebrokkreparasjon er et minimalinvasivt behandlingsalternativ som legger til rette for økt presisjon i disseksjon og optimal visualisering av lyskens anatomi, noe som er viktig ved behandling av lyskebrokk og spesielt for enkelte pasientgrupper som kan være utfordrende å behandle med konvensjonell laparoskopi. Dette kan være komplekse lyskebrokkipasienter, deriblant:

- Pasienter som tidligere har vært operert for lyskebrokk med bakre plastikk, har gjennomgått bekkenkirurgi, pasienter med scrotale brokk og pasienter med inkarserert brokk.⁶
- Pasienter med høy BMI^{7,8,9}.

Studier har vist at robotassisterte operasjoner for lyskebrokk bidrar til trygg og presis kirurgi og således kan medvirke til ytterligere å forbedre endepunkter i behandlingen av morgendagens lyskebrokk.⁹

På grunnlag av dette er det rimelig å anta at robotassisterte operasjoner kan bidra til at en høyere andel kan motta minimalinvasiv behandling enn der tilbudet består av konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi alene.¹⁰ Ettersom pasientpopulasjonen som kan behandles med robot ikke alltid er den samme som for laparoskopi, kan det således være utfordrende å gjøre en direkte sammenligning mellom robotassistert laparoskopi og konvensjonell laparoskopi og/eller åpen kirurgi for lyskebrokk.

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

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

Nedenfor er en liste over hensyn å ta i betraktning ved vurdering av den samlede verdien for pasienter, brukere og hele helse-systemet:

- **Lyskebrokk som en del av et helhetlig tilbud:** De robotassisterte da Vinci plattformer som brukes i Norge i dag er delt mellom flere fagområder, som urologi, gynekologi, generell kirurgi og thorax². Dette betyr at aspekter som kapitalinvesteringer, opplæring, infrastruktur osv. vil bli delt mellom flere kliniske disipliner og er derfor ikke korrelert til lyskebrokk alene.
- **Fordeler med minimalinvasiv kirurgi:** Fordelene fremfor åpen kirurgi er viktig å vurdere når man vurderer verdien av robotassistert kirurgi. Studier har vist gunstige resultater når man sammenligner åpen og robotisert reparasjon av lyskebrokk, ved for eksempel færre komplikasjoner, lavere infeksjonsrater, kortere sykehusopphold og lavere 30 dagers gjeninnleggesfrekvens^{8,11}.
- **Fordeler for pasienter:** Pasientperspektivet må aldri overses når lyskebrokkoperasjoner ofte er assosiert med kronisk postoperativ smerteproblematikk og en signifikant tilbakefallsrate. Robotassistert kirurgi har vist seg å gi fordeler for pasienter, f.eks, ved å bidra til lavere smerteskår og raskere restitusjon, høy helse-relatert livskvalitet, lave tilbakefallsrater, og færre serom^{9,12,13}. Den robotassisterte tilnærmingen muliggjør også at pasienter som trenger det kan opereres minimalinvasivt med lavt intrabdominalt trykk (8mmHg)⁹.

Spesifikke hensyn når man sammenligner robotassistert kirurgi med konvensjonell laparoskopi: Den robotassisterte tilnærmingen bygger på de samme prinsippene som konvensjonell laparoskopi, der en robotplattform eller et laparoskopi-rack brukes i kombinasjon med instrumenter og tilbehør. Robotassistert kirurgi er imidlertid utviklet for å overvinne noen av utfordringene ved konvensjonell laparoskopi. Den robotassisterte metoden gjør det mulig for kirurger å operere på kompleks patologi, med økt fingerferdighet, tredimensjonalt syn, økt presisjon og fleksibilitet, mindre skjelling og forbedret ergonomi for kirurgen^{7,9,14,15} samtidig som de er i stand til å gjennomføre en minimalinvasiv operasjon uten behov for å konvertere til åpen kirurgi^{6,15}. Effektene av denne forbedrede kirurgiske tilnærmingen er flere, for eksempel:

- **Bemanning på operasjonsstua:** Konvensjonell laparoskopi krever ofte to leger (totalt 4 armer) på operasjonsstuen hvor den ene utfører operasjonen og den andre legen styrer endoskopet. Robotplattformen, der én kirurg kontrollerer opptil 4 armer, gjør at én kirurg kan styre endoskopet

autonomt uten støtte fra en legekollega¹⁵. I stedet kan en Registered Nurse First Assist (RNFA) supportere kirurgen fra operasjonsfeltet, noe som reduserer kostnader og frigjør tid for den andre legen.

- **Ressurser:** I likhet med konvensjonell laparoskopi, brukes instrumenter for å fullføre den robotassisterte operasjonen. Fordelen med robotinstrumentene er den forbedrede fingerferdigheten og presisjonen som blant annet kan forenkle plassering av nett uten behov for å bruke stifter for å feste nettet^{7,9,15}. Å unngå stifter reduserer ikke bare kostnadene, men kan også redusere smerte¹⁶. I tillegg bruker konvensjonell laparoskopisk TEP-kirurgi ofte en ballongdissektor som legger til kostnader. Denne ekstra enheten kan unngås med en robotassistert tilnærming.

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

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

Ja. Da Vinci kirurgiske system ble CE-merket første gang i 2001. Etterfulgt av CE-merkingen av de neste generasjoner system i 2006 (da Vinci® S); 2009 (da Vinci® Si); 2014 (da Vinci® Xi); 2017 (da Vinci® X).

De kirurgiske da Vinci systemene er tiltenkt å assistere med nøyaktig kontroll av Intuitive Surgical sine endoskopiske instrumenter innen urologiske, generelle laparoskopiske, gynekologiske, generelle thorakoskopiske, og transorale otolaryngologiske prosedyrer, begrenset til benigne tumorer og maligne tumorer klassifisert T1 og T2 og for benigne prosedyrer av tungere seksjoner.

Systemene er indikert for voksen og pediatrik bruk (med unntak av trans-orale otolaryngologiske prosedyrer). Systemene er tiltenkt brukt av trent helsepersonell på en operasjonsstue.

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

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

-

10. Andre kommentarer

I vårt innspill til ID2020_015 foreslo vi å vurdere noen generelle aspekter knyttet til robotassistert kirurgi, som kan leses i vårt svar til ID2020_015. Disse punktene er også relevante å vurdere for lyskebrokk.

Vi verdsetter deres evaluering av kommentarene gitt i dette dokumentet. Vi håper at data/informasjon og innspill fra Intuitive Surgical, som teknologisk utvikler, kan være til hjelp for Nye Metoder FHI, Bestillerforum RHF og andre parter.

Som representanter for Intuitive Surgical står vi til disposisjon for videre diskusjoner, og fremlegger gjerne ytterligere informasjon der dette er ønskelig.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Intuitive Surgical produserer og selger da Vinci robotassisterte kirurgiske system, samt tilknyttede instrumenter og tilbehør.

¹ Nye Metoder ID2020_015 Robotassistert kirurgi <https://nyemetoder.no/metoder/robotassistert-kirurgi>

² Intuitive Surgical data: Installed based and procedures performed worldwide and in Norway until January 2022

³ Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft, 2020 <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-fra-prostatacancerregisteret-/arsrapport-for-prostatakreft-2020/>

⁴ European Hernia Society, International Guidelines for Groin Hernia Management <https://www.europanherniasociety.eu/science/summary-international-guidelines-groin-hernia-management>

⁵ Felix, E., (2021) "Robotic Surgery: 'Déjà Vu All Over Again'" General Surgery news.

⁶ Kudsi, O. Y., et al. (2021) "Robotic transabdominal preperitoneal repair of complex inguinal hernias", International Journal of Abdominal Wall and Hernia Surgery.

⁷ Kudsi, O. Y., et al. (2017). Transition from laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair to robotic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair: a retrospective review of a single surgeon's experience. World journal of surgery, 41(9), 2251-2257.

⁸ Kolachalam, R., et al (2017) "Early outcomes of robotic-assisted inguinal hernia repair in obese patients: a multi-institutional, retrospective study".

⁹ Ramser, M., et al. (2021) "Robotic hernia surgery I. Robotic inguinal hernia repair (r-TAPP)" Chirurg. 2021 Dec;92(Suppl 1):1-13.

¹⁰ Claus C, et al. (2020) "Ten golden rules for a safe MIS inguinal hernia repair using a new anatomical concept as a guide". Surg Endosc. 2020 Apr;34(4):1458-1464.

¹¹ Pokala, B., et al. (2019). Minimally invasive inguinal hernia repair is superior to open: a national database review. Hernia, 23(3), 593-599.

¹² Waite, K. E., et al. (2016). Comparison of robotic versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair. Journal of robotic surgery, 10(3), 239-244.

¹³ Iraniha, A., et al. (2018) "Long-term quality of life and outcomes following robotic assisted TAPP inguinal hernia repair", Journal of robotic surgery, 12(2):261-269.

¹⁴ Gamagami, R., et al. (2018) "Open versus robotic-assisted transabdominal preperitoneal (R-TAPP) inguinal hernia repair: a multicenter matched analysis of clinical outcomes".

¹⁵ Muysoms, F., et al. (2018). Robotic-assisted laparoscopic groin hernia repair: observational case-control study on the operative time during the learning curve. Surgical Endoscopy, 32(12), 4850-4859.

¹⁶ Kakiashvili, E., et al (2019) "Robotic inguinal hernia repair: Is it a new era in the management of inguinal hernia?", Asian Journal of Surgery.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	2022_029
Metodens tittel:	Robotassistert lyskebrokkkirurgi

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Oliver Bækkelund Seksjonsoverlege, Gastrokirurgisk Seksjon
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Kirurgisk avdeling Drammen sykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	oliver.baekkelund@vestreviken.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Dette innspill er ment som et motsvar til innmeldt sak ang robotassistert lyskebrokkkirurgi. Kirurgisk avdeling ved Drammen sykehus har utført robotassistert lyskebrokkkirurgi siden 2018. Innfallsporten til bruk av robotteknologi for denne indikasjonen var erfaringer fra utenlandsopphold og hospitering ved sentra som hadde etablert denne teknikken. Behandling av lyskebrokk er et voluminngrep som også ble vurdert som godt egnet for å høste erfaring med robotsystemet som man kan ha nytte av i møte med mer komplekse behandlinger av andre tilstander med robotsystemet. Vi har fulgt pasientene våre nøye og erfarer at robotassistert kirurgi for pasienter med lyskebrokk i vår avdeling har gitt lavere tilbakefallsrate enn våre tradisjonelle metoder.

Det er etablert i internasjonale guidelines at dersom man har kunnskap, erfaring og tilgang til nødvendig utstyr anbefales lyskebrokk operert med laparoskopisk metode fremfor åpen fremre plastikk. Sistnevnte ansees som god behandling, men bør reserveres for pasienter som ikke av medisinske grunner skal ha generell anestesi. Med robot utføres eksakt samme operasjon som man gjør med konvensjonell laparoskopisk kirurgi. Robotassistert kirurgi er laparoskopisk kirurgi, utført med andre instrumenter. Roboten er i så henseende et verktøy og ikke et uttrykk for ny metode.

I innspillet som er oppe til vurdering er det anført en økt kostnad på inngrepene sammenliknet med åpen kirurgi. Denne sammenlikningen er i henhold til guidelines ikke aktuell da man må sammenlikne med konvensjonell laparoskopisk kirurgi. I denne sammenheng må man se på kostnader knyttet til engangsutstyr for robotkirurgi, og laparoskopisk kirurgi, samt bruk av ulike nett med ulik metode, og vi erfarer at kostnadsnivået her er sammenlignbart. I tillegg må man ta med i vurderingen hva et tilbakefall koster, og evt hva kroniske smerter koster. Slike tall finnes ikke, og gjør derfor en totalvurdering av kostnadene knyttet til behandling av lyskebrokk svært krevende. For den enkelte pasient vil omkostningene med tilbakefall og evt smerter være store i forhold til arbeidsevne og livskvalitet.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 2018
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: Drammen, Arendal, Tønsberg, Hamar med flere.
 Metoden er dessuten i bruk ved flere store brokksenter i Sverige og Danmark og skal nå etableres ved Nordens største brokksenter i Helsinki.

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

Beskriv kortfattet: Voksne pasienter med lyskebrokk og lårbrokk, spesielt de med bilaterale brokk, residiv etter tidligere kirurgi, store scrotale brokk og generelt kvinner.

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

Beskriv kortfattet: Tradisjonell lyskebrokk kirurgi foregår laparoskopisk og åpent. Begge metodene er veletablert. I internasjonale guidelines anbefales nå ulike former for

laparoskopisk kirurgi hos alle som tåler generell anestesi. Begge metodene er assosiert med tilbakefallsrisiko og risiko for å utvikle kroniske smerter

Når det gjelder guidelines for lyskebrokkkirurgi er de siste publisert i 2018. Majoriteten av de nesten 2000 artiklene som er referert i de nevnte guidelines er på publiseringstidspunktet over 10 år gamle. Siden den gang har brokkkirurgien endret seg mye med utvikling av nye nett og kirurgisk verktøy. Det er også etablert flere internasjonale fora der metodeutviklingen skjer svært raskt. (European hernia society og American hernia society) I disse miljøene er robotassistert behandling av både lyskebrokk og andre brokk svært mye omtalt og sterkt anbefalt. Dette undervises på alle store internasjonale kongresser, senest nå på EHS i København høsten 2021. I så måte er behandling av lyskebrokk med robot i tråd med en internasjonal utvikling. I litteraturen ansees nå robotassistert lyskebrokkkirurgi som en videreføring og videreutvikling av laparoskopisk kirurgi.

I det anerkjente internasjonale kliniske oppslagsverket «Up to date» er robotassistert lyskebrokkkirurgi anført som likeverdig med standard laparoskopisk kirurgi. Det er også referert til som i økende bruk i internasjonalt anerkjente institusjoner og publikasjoner.

Robotassistert lyskebrokkkirurgi kan derfor ikke ansees å være en ny metode, men en videreutvikling av en etablert og anbefalt metode for behandling av lyskebrokk med et nytt verktøy.

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

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

Robotassistert lyskebrokkkirurgi er en videreføring av laparoskopisk lyskebrokkkirurgi. Den eneste forskjellen er at man bruker robot for å føre instrumentene. Dette gir en betydelig bedre kontroll for kirurgen med tanke på presis disseksjon og mulighet for korrekt plassering av nettførsterkning i brokkplastikken. Disse fordelene har ført til at lyskebrokkkirurgi nå er den raskest voksende indikasjonen for robotassistert kirurgi i USA og etter hvert også i Europa. Vi har brukt metoden for selekterte pasienter siden 2018. I våre enda ikke publiserte data har vi en betydelig mindre tilbakefallsprosent for de pasientene vi har operert med robot enn for begge de andre gruppene.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Det gjøres spesielt oppmerksom på at Lukas Månsson som har meldt denne metoden inn for Nye Metoder er avtroppende avdelingssjef ved ortopedisk avdeling ved Drammen sykehus. Vi har registrert at han har anmeldt saken som privatperson uten å oppgi hans rolle i sykehusorganisasjonen. Han er nå nyansatt direktør ved Klinikk Kongsberg sykehus.

Som nevnt er det ca 2000 refererte artikler til de siste internasjonale guidelines for lyskebrokkkirurgi. Det er mer enn 10000 treff på «groin hernia» dersom man søker i Pub Med. De to artiklene som Månsson har referert er i denne sammenheng irrelevante for problemstillingen, og slike enkeltartikler er ikke egnet til å vurdere komplekse behandlingsmuligheter der det finnes flere review artikler og guidelines.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Dette innspill er på vegne av samtlige overleger ved gastrokirurgisk seksjon ved Drammen sykehus, der robotassistert lyskebrokkkirurgi har vært etablert som metode for utvalgte pasienter siden 2018. Det anføres at tre av de seks robot-operatørene i seksjonen har intermitterende opplæringsoppdrag i regi av Intuitive som er leverandør av det aktuelle robotsystemet.

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_029
Metodens tittel:	Robotassistert lyskebrokkirurgi

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Tomas Abaliksta
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sørlandet Sykehus Arendal
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Tomas.Abaliksta@sshf.no 48404457

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Lyskebrokk kan opereres med åpen eller laparoskopisk teknikk. Åpen operasjon kan gjøres med nett og uten nett innleggelse. Sistnevnte (uten bruk av nett) har høy residivraten og anbefales bare i veldig spesielle og sjeldne tilfeller, så jeg skal ikke snakke om det her. Både laparoskopisk operasjon og åpen operasjon med nett innleggelse har lik og veldig lav residivraten, men åpen operasjon har lengre rekonvalesens tid og høyere risiko for kroniske postoperative smerter. Derfor er det enighet i verden og i Norge, at laparoskopisk operasjon bør alltid prioriteres framfor åpen operasjon når det er mulig (Consensus on international guidelines for management of groin hernias 2020). Laparoskopisk operasjon kan ikke brukes hvis pasient ikke tåler narkose – som vanlig det er veldig gamle pasienter eller pasienter med mye tilleggs sykdommer. Det er 2 typer av laparoskopiske lyskebrokkoperasjoner – TAPP og TEP. Begge metoder har like lavt residivraten og komplikasjonsraten og ingen av kliniske studier har påvist signifikant forskjell mellom disse metodene. Dvs det er helt like og gode metoder og operatør kan velge hvilke av dem å bruke. I Norge er TEP den vanligste, men TAPP gjøres også. Robotassistert lyskebrokk operasjon er ikke en egen eller ny metode. Det er helt vanlig laparoskopisk lyskebrokk operasjon som oftest av type TAPP, men det er mulig å gjøre TEP også. Den eneste forskjellen fra vanlig laparoskopisk operasjon er at man bruker robot instrumenter i stedet for vanlige laparoskopiske instrumenter. Incisjoner, portplasering og hele operasjons forløp er helt likt som ved vanlig laparoskopisk operasjon. Dette også fører til at residivraten kan ikke være annerledes mellom disse operasjonstypene. Mange mener at robotassistert operasjon er mye lengre en vanlig laparoskopisk operasjon siden man må koble robot (dokking tid). Min erfaring og personlig data av mer en 150 robotassisterte operasjoner viser gjennomsnitt dokking tid på 3,5 min. Dette er en ubetydelig tidstillegg til hele operasjonen som varer i 40-70 min som vanlig. Oppsummering: robotassistert lyskebrokk operasjon kan ikke kalles «ny metode», siden det er en gammel og bredt akseptert metode som bare utføres med nye instrumenter. I tillegg er

metoden brukt på flere sykehus i Norge i snart 5 år med veldig gode resultater. Da er det heller ikke riktig å kalle det en «ny metode».

Jeg kan ikke finne noe som helst grunn for vurdering av robotassistert lyskebrokk operasjon som en «ny metode», heller ikke ser jeg noe grunn til å stanse eller begrense bruk av metoden.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: metoden er i bruk i Norge siden 2017, i Arendal siden 22.01.18

Hvor er eventuelt metoden i bruk: som jeg vet er metoden i bruk i Arendal, Skien, Tønsberg, Drammen, Hamar og Oslo, men kanskje andre steder også.

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

Robotassistert lyskebrokkoperasjon kan brukes for alle pasienter som passer til vanlig laparoskopisk lyskebrokkoperasjon (TEP eller TAPP).

I tillegg robotassistert operasjon kan brukes i tilfeller, når vanlig laparoskopisk operasjon er relativt kontraindisert: pasienter med residiv brokk etter tidligere laparoskopisk operasjon, pasienter med veldig stort lyskebrokk, pasienter etter prostata operasjoner, pasienter som bruker blodfortynnende medisiner osv.

En sjelden, men viktig pasient gruppe som passer for robotassistert operasjon er pasienter med nett infeksjon etter tidligere laparoskopisk operasjon. Da må det infiserte nettet fjernes kirurgisk. Dette er en veldig avansert operasjon grunnet nærliggende store kar og nerver, og derfor er det mye lettere og tryggere å utføre den med robot.

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

Vanlig laparoskopisk operasjon (TAPP eller TEP) er en behandlingsalternativ. Resultater etter vanlige laparoskopiske operasjoner er veldig gode med veldig lav residivrate.

Pasienter som har relativ kontraindikasjon til vanlig laparoskopisk operasjon som oftest opereres med åpen teknikk hvis robotassisterte operasjoner er ikke tilgjengelig. Dette fører til lengre rekonvalesens etter operasjon og til høyere risiko for kroniske smerter.

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

Det finnes ingen studier som påviser signifikant forskjell mellom vanlige laparoskopiske lyskebrokkoperasjoner og robotassisterte operasjoner. Residivraten etter vanlig laparoskopisk lyskebrokk operasjon er veldig lav, men de fleste av robotkirurger mener at residivraten etter

robotassistert lyskebrokk operasjoner er enda lavere. Dessverre er det nesten umulig å utføre så stor studie som kunne påvise statistisk signifikant forskjell.

Min personlig erfaring etter mer en 150 robotassisterte operasjoner (30% av disse var dobbeltsidige) viser ingen residiv. I tillegg må jeg legge merke på, at de fleste av pasienter som jeg operer med robot nå er relativt kontraindisert for vanlig laparaskopi (veldig stort brokk, residiv brokk, pasienter etter tidligere prostata operasjon osv.) og skulle blitt operert med åpent teknikk hvis robotassistert operasjon hadde ikke vært tilgjengelig. Dette skulle føre til betydelig økt risiko for kroniske smerter.

En fordel med robotassistert operasjon framfor vanlig laparoskopisk operasjon er at man kan lett lukke brokkport før innleggelse av nett. Dette er anbefalt teknikk ved direkte lyskebrokk, men er veldig utfordrende å gjennomføre med vanlige laparoskopiske instrumenter og de fleste kirurger gjør ikke det under vanlig laparoskopisk operasjon.

Annen fordel er at de fleste robotkirurger pleier å bruke større nett en man pleier å bruke ved vanlig laparoskopisk operasjon. Begge sistnevnte faktorer bidrar til lavere, eller nesten fraværende residivraten etter robotassistert lyskebrokk operasjon.

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

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

10. Andre kommentarer

Andre fordeler (ikke pasient relaterte) med robotassistert lyskebrokkoperasjon:

1. Mye bedre ergonomi for operatør. Under vanlig laparoskopisk lyskebrokk operasjon kirurg og assistent står ofte i en veldig ubehagelig kroppsposisjon, blir sliten fort og smerter i rygg, nakke og armer er en vanlig plage etter arbeidsdag. Når man gjør robotassistert operasjon sitter kirurg (ikke står) i en veldig ergonomisk riktig posisjon. Dette fører til at kirurg er stand til å utføre flere operasjoner per dag uten å få noen helseplager. På lang sikt kan dette føre til mindre sykefravær grunnet arbeidsrelaterte ryggproblemer og til en lengre "arbeidsspann" av kirurg.
2. Ingen behov for assistent under robotassistert operasjon. Vanlig laparoskopisk operasjon kan utføres bare med assistent, helst med god erfaring. Det er mange sykehus som sliter med bemanning nå og robotassisterte operasjoner kan bidra til å løse problemet.
3. Mange sykehus sliter med rekruttering av kirurger, og mulighet til å utføre robotassisterte operasjoner bidrar til rekruttering.
4. Opplæring av LIS leger i robotkirurgi. Robotkirurgi har kommet til å bli og robotassistert lyskebrokkoperasjon er den perfekte operasjonen for LIS leger til å starte med robotkirurgi. Min personlig erfaring viser at det er mye lettere å opplære en LIS i robotassistert lyskebrokk operasjon en i vanlig laparoskopisk lyskebrokk operasjon og med kortere læringkurve. I tillegg er det en rekruteringsfordel hvis LIS får mulighet til å starte robotkirurgisk erfaring på den aktuelle sykehus.
5. Robotassistert lyskebrokk operasjon er en perfekt operasjon for alle kirurger til å starte med robotassistert kirurgi. De fleste av kirurger er kjent med operasjons teknikken og da blir det bare opplæring i å bruke et nytt instrument. Operasjonen

inneholder alle av det viktigste kirurgiske ferdigheter som blir aktuelle under mer avanserte robotassisterte operasjoner: port plassering, dokking av robot system, anatomisk preparasjon, vev håndtering, anatomisk orientering og 3D forståelse av anatomi, bruk av strøm instrumenter, sy teknikker og knytteteknikker osv. Det er enighet blant robotkirurger i verden, at opplæring i robotkirurgi bør begynne fra enkle operasjoner, og robotassistert lyskebrokkoperasjon er en av de beste til å starte med.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Jeg utfører robotassisterte lyskebrokk (og andre type brokk) operasjoner på et offentlig sykehus og er faglig interessert til å fortsette med det.
Jeg har ingen økonomisk interesse i saken.

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

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

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

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

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒ x
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	2022_029
Metodens tittel:	Robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Joachim Wiborg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Gastrokirurgisk avdeling, ST HF
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Joawib@sthf.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Vi startet opp med Da Vinci Xi innen gastroenterologisk kirurgi høsten 2018. I starten begynte vi med enkle galleoperasjoner som vi hadde god erfaring med innen vanlig laparoskopisk kirurgi. Dette for å bli kjent med maskinen Da Vinci, dens utstyr og tekniske fordeler. Vi utvidet spekteret raskt til å inkludere lyskebrokk/ventralhernier/arrbrokk og senere coloninngrep. Innen brokk-kirurgien ser vi helt klare fordeler innen peroperative tekniske ferdigheter og ikke minst postoperative fordeler for pasienten i forhold til laparoskopisk kirurgi og åpen kirurgi. I perioden 01.09.18-31.12.20 opererte vi 69 pasienter for lyske/lårbrokk med Da Vinci. Også her begynte vi med enkle lyskebrokk for å opparbeide oss erfaring. Vi så raskt at vi kunne utvide indikasjonsstillingen til mer kompliserte brokk. Dvs pasienter med store skrotalhernier, lyskebrokk etter RALP, recidivbrokk etter kombinasjonen TEP og åpen lyskebrokkkirurgi, kan vi nå tilby minimal invasiv kirurgi med Da Vinci med meget lav komplikasjonsrate og svært få

recidiv. Disse pasientene opererte vi tidligere med åpen teknikk og større muligheter for lengre liggetid/postoperative komplikasjoner.

For å konkretisere vår anbefaling lokalt, har vi kommet frem til følgende indikasjonsstilling til r-TAPP:

- Primære skrotale lyskebrokk(uni- og bilateralt)
- Bilateralt residiv etter ensidig/bilateralt TEP
- 2.gangs residiv(dvs pasient som er operert med både TEP OG åpen brokkplastikk uavhengig av rekkefølge)
- Lyskebrokk hos pasienter etter RALP
- Adipostas(BMI over 35)

Residiv etter 1. gangs TEP bør ikke gå direkte til r-TAPP, man bør forsøke åpen brokkplastikk først så sant ikke det foreligger andre kompliserende faktorer(f.eks. adipostas).

For å utnytte kapasiteten maksimalt på Da Vinci opererer vi selvfølgelig også ukompliserte lyskebrokk dersom vi ikke har pasienter med tilstander nevnt ovenfor eller av tidsmessige grunner for å tilpasse et dagsprogram best mulig.

Samlet sett har Da Vinci helt klare fordeler innen brokk-kirurgi som pasientene drar stor nytte av.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

For å konkretisere vår anbefaling lokalt, har vi kommet frem til følgende indikasjonsstilling til r-TAPP:

- Primære skrotale lyskebrokk(uni- og bilateralt)
- Bilateralt residiv etter ensidig/bilateralt TEP

- 2.gangs residiv(dvs pasient som er operert med både TEP OG åpen brokkplastikk uavhengig av rekkefølge)
 - Lyskebrokk hos pasienter etter RALP
 - Adipostas(BMI over 35)
 Residiv etter 1. gangs TEP bør ikke gå direkte til r-TAPP, man bør forsøke åpen brokkplastikk først så sant ikke det foreligger andre kompliserende faktorer(f.eks. adipostias).

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

Beskriv kortfattet:

På den pasientgruppen vi anbefaler metoden gjøres hovedsakelig åpen kirurgi eller i enkelte tilfeller laparoskopisk kirurgi med langt mer komplisert tilnærming

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Ingen

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_029
Metodens tittel:	Robotassistert kirurgi – Indikasjon II

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Steffen Waage
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	steffenwaage@gmail.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det er nå over 20 robotkirurgiske systemer i Norge og det kommer stadig flere. Det er nå flere leverandører i markedet (Medtronic, CMR Surgical) og antall prosedyrer som utføres robotassistert innenfor bukveggskirurgi har en eksponentiell vekst. Vedrørende lysesbrokk kirurgi så er metoden relativt godt etablert i Norge. Den har vært etablert internasjonalt i mange år og det er godt dokumentert i en review artikkel publisert av Novitsky et al (Surg Clin North Am. 2020 Apr;100(2):409-415). Behandlingen av inguinale brokk med åpne og minimalt invasive prosedyrer har nådd en høy standard når det gjelder utfall de siste 30 årene. Det er imidlertid fortsatt behov for ytterligere forbedring, hovedsakelig når det gjelder reduksjon av postoperativt serom, kronisk smerte og tilbakefall. Robotassistert tilgang gir en svært god anatomisk oversikt og kan bidra til det overnevnte. På bakgrunn av de nevnte komplikasjoner man mener robotassistert kirurgi vil være bidragsytende til å redusere, planlegges det i Norge en randomisert multisenterstudie

hvor man sammenligner laparoskopisk tilgang med robotkirurgisk. Det er også mye brattere læringskurve for leger i spesialisering med denne metoden som antageligvis vil være den foretrukne operative plattformen for kolorektal og bukveggskirurgi i løpet av 5-10 år.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: JA
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 2018-19
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hamar, Drammen, Tønsberg, Arendal, Skien.

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

Beskriv kortfattet: Alle pasienter med unilateral, eller bilateralt lyskebrokk.
-Først og fremst vanskelige brokk operasjoner etter tidligere kirurgi ekstraperitonealt i bekken/lyske (prostatectomi, glandletiolette, stråling) reoperasjon av residiv brokk med tidligere bakre tilgang
-store scrotale brokk med vanskelig disseksjon
-opplæring av nye leger med ypperlig innsyn til anatomi
-opplæring av nye leger som skal drive med robot assistert kirurgi

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

Beskriv kortfattet: Ja. I dag opereres de fleste med lyskebrokk laparoskopisk. Det er en økende andel som opereres robotassistert. Alternativt opereres de med åpen tilgang (snitt i lysken) ved høy alder eller p.g.a komorbiditet.

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Reduksjon av postoperativt serom/hematom, kronisk smerte og tilbakefall ved vanskelige operasjoner. Fordelen for brukere er brattere læringskurve, ergonomi og teknologien tilgjengelig for opplæring og gjennomføring.

<https://misjournal.net/article/view/4152#B10>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073960/>

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Metoden er ikke ment å være hoved metode ved operasjon av lyskebrokk i Norge, men et viktig supplement hos vanskelige pasienter og som opplæring av kirurger. Teknikken brukes aldri som erstatning for åpen teknikk hos multi morbid pasienter som ikke tåler narkose

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Ingen

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_029: Robotassistert kirurgi til operasjon av lyskebrokk	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Begrenset kunnskap om bruk av robot ved aktuelle prosedyrer, men noe kunnskap om innføring av robot generelt for prosedyrer innen gastrokirurgi
Er det klinisk behov for metoden?	Relevansen/samlet nytteverdi av bruk av robot for denne konkrete prosedyren er usikker– dette bør være mål for vurderingen som skal gjøres inkludert ev kostnadsdrivende effekter. Robotkirurgien introduseres bredt men det er behov for bedre kunnskapsgrunnlag for å si hvordan bruken skal prioriteres.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Liten men har erfaring men bruk av robot i annen sammenheng.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Synes dette er relevant idet mange norske sykehus har ervervet robot og det er behov for å evaluere nytteverdi sett opp mot utgifter/kostander – ogs hvordan bruken av roboten skal prioriteres.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Har ikke god nok oversikt over litteraturen (kontrollerte studier) for lyskebrokk og robot, men det synes foreligge lite level 1 evidence. The RIVAL trial støtter vel også opp om behov for å vurdere bruken av robot ved lyskebrokk.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kostnadseffektivitet synes være hovedendepunktet i forslaget. Viktig også kartlegge ev. andre fordeler/ulempes ved robotkirurgi i denne sammenhengen som kan støtte tolkningen av funn relatert til hovedendepunktet. Bør også vurdere om

	man i evalueringen skal inkludere bruken av robot for annen type brokk som større/kompliserte ventralhernier for å gjøre en bredere analyse ift problemstillingen brokk. Nytteverdien av robot for brokk vil trolig vaiere ift type brokk.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tom Mala	Overlege	Oslo universitetssykehus, Ullevål, Gastrokirurgisk avd.

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 052-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop til bruk for bedret visualisering og diagnostikk (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller er gastroenterolog ved Lillehammer sykehus.
- Forslaget omhandler Endocuff vision, et medisinsk utstyr som skal festes på enden av et koloskop med det formålet å forbedre visualisering og nøyaktighet ved koloskopi.
- Produsent av metoden er Olympus Europa SE & Co. KG.
- CE-merket august 2016 klasse I.
- Utstyret består av flere fleksible «armer» som skyver ut foldene slimhinnen i tarmen og gjør at mer av slimhinnen blir synlig. Utstyret skal bidra til at flere adenomer og polypper identifiseres, noe som kan bidra til at forekomsten av tarmkreft reduseres og kostnadene ved behandling reduseres.
- Ustyret vil være et supplement til standard koloskopi og skal brukes sammen med dette for å bedre visualiseringen.
- Viser til randomiserte kliniske studier som viser at bruken av utstyret signifikant forbedrer identifiseringen av adenomer. Studiene omfatter populasjoner med tarmkreftsymptomer og populasjoner aktuelle for generell screening.
- Dagens behandling og aktuell komparator er standard koloskopi
- Det utføres i overkant av 40 000 koloskopier i Norge hvert år, antallet er antatt å øke med innføring av nasjonal screening i 2022.
- Bruken av koloskopi (og potensielt tilleggsutstyr) er i følge forslagsstiller i dag finansiert gjennom DRG-systemet.
- Innføring av utstyret vil øke kostnaden ved selve undersøkelsen, men antas å redusere kostnadene ved behandling av tarmkreft ved å avdekke tarmkreft og forstadier til tarmkreft tidligere. Forslagsstiller viser til at NICE har vurdert at metoden samlet reduserer kostnader. Forslagsstiller peker på at en metodevurdering er viktig for å kunne gi svar på om det tilsvarende gjelder i Norge.
- Viser til fem publiserte kliniske studier og anbefaling fra NICE.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen vedlagt)

- Det gjennomføres årlig ca. 100 000 koloskopier som bidrar til diagnostisering av 3-4000 nye tilfeller av tarmkreft.
- Det innføres fra 2022 et frivillig nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft for personer over 55 år. Det skal tas en undersøkelse som avdekker usynlig blod i avføringen, og hvis det finnes blodrester, får pasienten tilbud om koloskopi.
- Det finnes flere ulike CE-merkede tilleggsutstyr og integrerte system (se oversikt over aktuelle produsenter i egnethetsvurderingen).
- Den foreslåtte metoden består i å benytte et tilleggsutstyr på koloskopet eller bruke et koloskop som har dette integrert. Hensikten er å glatte ut tarmveggen slik at man får bedre oversikt under undersøkelsen for dermed å kunne avdekke flere tarmkrefttilfeller på et tidlig stadium.
- Det er identifisert relevante oversiktsartikler, systematiske oversikter og enkeltstudier.

NYE METODER

- En NICE Medical Technology Guidance fra 2019 anbefaler bruk av utstyret for risikopasienter i screening, men konkluderer at nytten for populasjonen er usikker og har ikke anbefalt bruk for alle pasienter. Denne er basert på data fra Endocuff.
- NICE beregnet at metoden var kostnadseffektiv ved en forbedring i deteksjonsraten på over 3%.
- Det bør vurderes om metoden fører til at det blir tatt flere biopsier, flere koloskopier og om forekomsten av falske positive prøver øker.
- For å se på konsekvenser av foreslått metode for ulike pasientgrupper, mulig økt antall biopsier og antall kontroller og for å kunne ta i betraktning alle relevante økonomiske konsekvenser i forhold til potensielle helsegevinster og andre helseeffekter, vil en fullstendig økonomisk modell være den beste tilnærmingen. Derfor vil det være mest hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

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

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

Contact information:

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

Lillehammer sykehus v/Dr. Øyvind Asak

Name of proposal contact:

Øyvind Asak

Telephone number:

+4793642231

E-mail address:

Oivind.Wessel.Asak@sykehuset-innlandet.no

Date and locality:

09.12.21 Lillehammer

1. Proposer's title on the proposal: *

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

ENDOCUFF VISION® for endoscopic investigation

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

ENDOCUFF VISION® is a class I sterile medical device with approved CE mark. This device is developed to fit the end of most of the colonoscopes and it is intended to increase visibility and accuracy of the colonoscopy. It is represented by the row of flexible “arms” which push out the mucosal folds of the colon and allow more mucosal surface to be viewed. ENDOCUFF VISION®, therefore, improves identification of adenomas and polyps, has potential to reduce the incidence of colorectal cancer (CRC) by assisting detection in pre-cancerous or early cancer stages of CRC, and lowers the cost of CRC treatment.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

Current SOC represents the use of standard colonoscopy.

ENDOCUFF VISION® increases the visibility of standard colonoscopy and has medical evidence from the randomized clinical trials that its use significantly improves adenoma detection rate (ADR). This represents an additional clinical benefit to the SOC and can lead to lowering incidence and costs of CRC.

ENDOCUFF VISION® will be a supplement of the SOC – standard colonoscopy – it should be used together with SOC enabling better visualization.

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

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

Pharmaceutical ☐

Medical device/IVD medical device that is CE-marked*



ENDOCUFF VISION received a CE mark in August 2016 as a class I sterile medical device. It is a medical device that is attached to colonoscopes and intends to improve the visibility of standard colonoscopy. As for patient populations, it is tested in randomized clinical trials for the use in symptomatic population for CRC, and general CRC screening population.

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked



Procedure



Screening



Highly specialized services / national offers



Organization of the health services



Other (describe)



6. Application of the technology:

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

ENDOCUFF VISION® is a medical device that should be used together with the standard colonoscopy, and represents a diagnostic tool for better visualisation of endoscopic changes.

7. Responsibility for funding Yes No

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today? | ☒ | ☐ |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | ☐ | ☐ |

The use of standard colonoscopy (and potentially for ENDOCUFF VISION®) is covered through the DRG system to the hospital.

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

☐ ☒

The use of ENDOCUFF VISION® is not described in the national guidelines.

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

☐ ☒

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

ENDOCUFF VISION® applies in gastroenterology as an enhancement device for standard colonoscopy. It should be used in all patient population that require standard colonoscopy, and these should include at least:

- Population selected for CRC screening programmes
- All other patients where polyps are suspected

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

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

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

ENDOCUFF VISION® should be assessed for its clinical efficacy for use as an enhancement medical device for standard colonoscopy. It should be also evaluated for its effects on the cost practice in standard colonoscopies procedures as it results in better ADR and can reduce the CRC incidence and its expensive treatments.

Population that is concerned are those selected for CRC screening programmes, and patients with potential symptoms that require standard colonoscopy.

Intervention in question, ENDOCUFF VISION® added on the standard colonoscopy, increases the visibility of standard colonoscopy to obtain the better detection rates of carcinomas, precancerous lesions, adenomas, and polyps.

Comparator for the assessment is current SOC – standard colonoscopy alone.

Outcome that should be assessed given the evidence from the clinical trials is ADR (adenoma detection rate) change. Outcomes can also include the differences in costs of diagnosing with ENDOCUFF VISION® (cost of the device + cost reductions obtained by earlier detection of the disease) versus current practice without ENDOCUFF VISION®.

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

While the health technology in question increases the initial cost at the initial investigation, an evaluation by NICE in the UK has demonstrated that the technology is cost-saving. In addition it will lead to the improvement of the detection of carcinomas, adenomas, and polyps. This has potential to lower the CRC incidence given that the disease will be diagnosed earlier and, therefore, lower the high economic burden of CRC for the entire health care system.

It is important to understand if a similar benefit such as concluded by NICE would be applicable in Norway.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Very severe disease with high mortality – colorectal carcinoma (CRC)

Expected effect

Earlier detection of CRC (improved ADR) in organized screenings and/or individual symptomatic patients

Safety

The proposed technology has comparable safety profile to the one of the SOC

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

In period between 2016 and 2020 the number of standard colonoscopies performed in Norway (relying on data on the respective codes that include colonoscopy - JUF32, JUF35, JUF 42) was relatively stable and ranged from 40,636 until 43,137 colonoscopies per year. (Source: <https://statistikk.helsedirektoratet.no>) With the introduction of the national screening program introduced 2022, the numbers will increase further. <https://www.kreftregisteret.no/screening/kopi/Tarmkreftscreening111/aktuelt/screeningtilbud/>

Consequences for resource use in the public health service

It is expected that use of ENDOCUFF VISION® will reduce resources utilisation in treatment of CRC. This will result from earlier detection of cancer and precancerous lesions, and therefore, making significant cost cuts in the expensive treatment algorithms of CRC.

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

ENDOCUFF VISION should be included in the national guidelines which recommend use of standard colonoscopy.

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

Previous health technology assessments:

1. The National Institute for Health and Care Excellence, UK. Endocuff Vision for assisting visualisation during colonoscopy. Medical technologies guidance [MTG45]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg45> [published in June 2019]
2. Application for registration on the List of Reimbursable Products and Services OLYMPUS ENDOCUFF VISION™, France. Available upon request [issued in March 2021]

Published clinical trials:

1. Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, et al. Improved adenoma detection with Endocuff Vision: The ADENOMA randomised controlled trial. *Gut*. 2019;68(2):280-288. doi:10.1136/gutjnl-2017-314889
2. Karsenti D, Tharsis G, Perrot B, et al. Adenoma detection by Endocuff-assisted versus standard colonoscopy in routine practice: A cluster-randomised crossover trial. *Gut*. 2020;69(12):2159-2164. doi:10.1136/gutjnl-2019-319565
3. Bhattacharyya R, Chedgy F, Kandiah K, et al. Endocuff-assisted vs standard colonoscopy in the fecal occult blood test-based UK Bowel Cancer Screening Programme (E-cap study): A randomized trial. *Endoscopy*. 2017;49(11):1043-1050. doi:10.1055/s-0043-111718
4. Rameshshanker R, Tsiamoulos Z, Wilson A, et al. Endoscopic cuff-assisted colonoscopy versus cap-assisted colonoscopy in adenoma detection: randomized tandem study—DEtection in Tandem Endocuff Cap Trial (DETECT). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(4):894-904.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.11.046
5. Tsiamoulos ZP, Misra R, Rameshshanker R, et al. Impact of a new distal attachment on colonoscopy performance in an academic screening center. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(1):280-287. doi:10.1016/j.gie.2017.04.001

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

Olympus Europa SE & Co. KG (OEKG)

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

ENDOCUFF VISION® received a CE mark in August 2016 as a class I sterile medical device.

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

ENDOCUFF VISION® is supported with clinical trial evidence proving its efficacy in improvement of adenoma detection rate (ADR). There are five published controlled trials, four of which had randomization, conducted in the UK and France, and in total they included nearly 5,000 patients. Patient population consisted of symptomatic patients indicated for colonoscopy, or patients from CRC screening after positive faecal occult blood test (FOBT), or both. Across all trials increase of ADR was demonstrated for ENDOCUFF VISION® added on standard colonoscopy in comparison to standard colonoscopy alone and was statistically significant in four out of five trials. The improvement of can affect decrease of costs and increase of health gains potentially resulting in cost savings for the health care system.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK recommended ENDOCUFF VISION® for use in CRC screening population by its guidance. This report included the assessment of cost differences between ENDOCUFF VISION® and standard colonoscopy. The NICE has approved the structure of the applied cost-consequence model and estimated cost savings of £53 per patient (10 year time horizon) when ENDOCUFF VISION® is added to the standard colonoscopy in comparison to the standard colonoscopy alone.

The use of Endocuff will lead to an increased cost during the initial screening, but will lead to a long term cost saving with increased ADR detection.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Non

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop

1.1 Oppsummering

Aktuell sykdom

Årsaken til tykktarmskreft er ukjent, men det antas at blant annet arv, livsstilsfaktorer og andre kroniske tarmsykdommer kan gi økt risiko (1). Tall fra 2020 viste at tarmkreft var nummer to på listen over antall nye krefttilfeller i Norge. Det gjennomføres ca. 100 000 koloskopier som bidrar til diagnostisering av 3-4000 nye tilfeller av tarmkreft årlig (2;3).

Ved en koloskopiundersøkelse kan man blokke ut og utvide trange partier i tarmen. Man kan også ta vevsprøver og fjerne mindre polypper, og ta vevsprøver ved mistanke om kreft (4). Rundt 85 prosent av krefttilfellene oppstår etter 60 års alder (3). Det innføres et frivillig nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft fra 2022 for personer over 55 år (5).

Metode til vurdering

Forslaget om vurdering av tilleggsutstyr ved koloskopi er fremstilt av en utøvende kirurg. Metoden består i å koble et tilleggsutstyr til koloskopslangens fremre tupp, eventuelt benytte en koloskopslange med integrert tilleggsutstyr. Målet er forbedret visualisering og økt deteksjon av tarmkreft.

Utstyr på markedet

Det finnes flere ulike CE-merkede tilleggsutstyr og integrerte system.

Dagens behandling

Koloskopi uten bruk av tilleggsutstyr.

Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være tilstrekkelig for gjennomføring av metodevurdering.

Populasjon: Voksne som gjennomgår koloskopi.

Komparator: Standard koloskopi (uten tilleggsutstyr)

Intervensjon: Koloskopi med applikasjon

Utfall: Økt deteksjon av tarmkreft, sikkerhet, komplikasjoner som blødning, perforasjon, infeksjon/sepsis, mortalitet, smerter, tidsbruk, kostnadseffektivitet og organisatoriske aspekter med mulighet for økt antall kontroller.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr,
diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: **Mage- og tarmsykdommer**
2: **Kreftsykdommer**
3: **Velg fagområde**

Underområde:
Mage- og tarmkreft

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning ☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentar:	1.6 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	1.7 Status for bruk ☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode Kommentar: Ikke informasjon
1.8 Bestillingsanbefaling		
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk ☒ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		
Kommentar: Det foreligger flere typer utstyr på markedet. Dokumentasjonsgrunnlaget synes tilstrekkelig for en metodevurdering.		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se .

2. Punktoppsummering

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop

2.1 Om metoden

- Koloskopi gjøres for å undersøke polypper, blødninger, divertikler, kreft og kroniske tarmsykdommer.
- Via et koloskop kan man blokke ut eller utvide trange partier i tarmen, ta vevsprøver ved mistanke om kreft og fjerne mindre polypper, adenomer mm.
- Den foreslåtte metoden består i å benytte et tilleggsutstyr på koloskopet, eller benytte koloskop som har dette tilleggsutstyret fastmontert.
- Hensikten med tilleggsutstyret er å glatte ut tarmveggen slik at man får bedre oversikt under undersøkelsen for å forsøke å avdekke flere tarmkrefttilfeller på et tidligere stadium.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har funnet to relevante oversiktsartikler publisert de siste årene med fra henholdsvis ni og 25 randomiserte studier (8;9)
- Videre har vi funnet tre relevante systematiske oversikter og 13 enkeltstudier under avslutning og publisering.
- Vi fant også en NICE Medical Technology Guidance fra 2019 (8) som konkluderer med at tilleggsutstyret er til nytte for risikopasienter i screening, men at nytten for hele populasjonen som undergår koloskopi er usikker. Dokumentasjonen i denne anbefalingen er basert på dokumentasjon fra kun én produsent (Endocuff).
- Helseøkonomisk vil det være merkostnader forbundet med innføring av metoden som rutine ved koloskopi. En kostands-effektivitetsstudie fra USA (9) viser til enhetspris for tillegg utstyr på 30 USD per undersøkelse. Det er uklart hvilke merkostnader som bør påregnes i forbindelse med inkompatibilitet med koloskopiutstyr som benyttes i klinisk praksis i dag, samt med opplæring. Ifølge konklusjoner om kostnadseffektiviteten i anbefaling om bruk av Endocuff Vision fra NICE (2019) (8) basert på modell levert av firmaet, blir innføring av utstyret kostnadsnøytral ved forbedring av deteksjonsrate (ADR) på 3 % sammenlignet med vanlig koloskopi. Forbedring av ADR ut over 3% blir kostnadsbesparende for NHS. Det kan også tenkes at høyere ADR medfører at flere unormale funn blir fulgt opp, flere pasienter blir henvist til videre oppfølging, hvor noen av disse vil være falske positive.

2.3 Om bestillingsanbefaling

Det foreligger flere typer utstyr på markedet.

For å se på konsekvenser av foreslått metode for eventuelt ulike pasientgrupper, mulig økt antall biopsier og antall kontroller og for å kunne ta i betraktning alle relevante økonomiske konsekvenser i forhold til potensielle helsegevinster og andre helseeffekter, vil en fullstendig økonomisk modell være den beste tilnærmingen. Derfor vil det være mest hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop

Generisk navn	Koloskop med tilleggsutstyr
Produktnavn	Se nedenfor
Produsenter	Vi har funnet følgende produsenter (listen er sannsynligvis ikke fullstendig): • Endocuff; Endocuff Vision (Norgine Pharmaceuticals Harefield, UK; Arc Medical Design, Leeds, UK) Endocuff Vision received a CE mark in August 2016 as a class I sterile medical device. • NaviAid G-EYE (SMART Medical Systems Ltd, Ra'anana, Israel) "SMART's CE Marked and FDA cleared NaviAid™ product family" • Third-Eye Retroscope; Third-Eye Panoramic (Avantis Medical Systems, Inc, Sunnyvale, CA. United States) • EndoRings (EndoAid Ltd, Caesarea, Israel) • Arc Endocuff (Boddingtons Plastics Ltd, Kent, UK) • AmplifEYE (Medivator, Minneapolis, MA, United States) • Full Spectrum Endoscopy FUSE

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Dette er tilleggsutstyr som tilføres koloskopslangens fremre tupp. Hensikten med applikasjonen er å bedre visualisering og diagnostikk. Applikasjonen spenner ut slimhinnen slik at man får bedre oversikt under prosedyren. Målet er å øke muligheten til å finne sykdom (polypper, sår, ujevnheter, divertikler) i tarmens slimhinne og ta adekvate biopsier (10).
Potensiell nytte	Metoden kan tenkes å føre til bedre deteksjon av tarmkreft. Potensielle økonomiske besparelser kan være relatert til forbedret deteksjon av tarmkreft.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	I gjennomgått dokumentasjon er det ikke kommet frem at tilleggsutstyret øker forekomsten av uønskede hendelser i forhold til standard koloskopi. Et annet aspekt som bør vurderes er hvorvidt metoden fører til at det blir tatt flere biopsier, økt antall koloskopier og hvorvidt forekomsten av falskt positive prøver øker.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Det gjennomføres omtrent 100 000 koloskopiundersøkelser og avdekkes 3-4000 nye tilfeller tarmkreft i Norge hvert år (2;3). Årsaken til tykktarmskreft er ukjent, men man antar at arvelig disposisjon, kroniske tarmsykdommer og livsstilsfaktorer bidrar til økt risiko (1). Det innføres et frivillig nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft fra 2022 for personer over 55 år (5). Det tas da en undersøkelse for å detektere usynlig blod i avføringen, og hvis blodrester blir funnet, vil pasienten bli tilbudt koloskopi (11).
Dagens behandling	Dagens behandling er koloskopi uten tilleggsutstyr. Koloskopi benyttes for å undersøke endetarm, tykktarm og nederste del av tynntarm. Et koloskop er en bøyelig slange som føres inn i tarmen. Gjennom en liten kikkert på slangen kan legen observere tarmslimhinnen, se om de ser friske ut eller om noe virker unormalt som det må tas en prøve fra. Koloskopi gjøres blant annet ved mistanke om kreft i tykktarm og nedre del av tynntarm (12).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	N.a.

3.2 Referanser

[Oppgi referanser – bare de du selv har lest: Referer til primærstudier bare dersom du gjengir resultater. Begrens til det mest nødvendige. Bruk referansestil for helseforvaltningen (se søkelogg).]

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi fant to større oversiktsartikler publisert de siste tre årene. Den ene inkluderte ni RCT'er med 1595 pasienter, og den andre inkluderte 25 RCT'er med 16103 pasienter (8;9) . Videre fant vi tre pågående oversiktsartikler og 13 pågående registrerte studier som er i prosess for avslutning og publisering. Vi fant også en NICE Medical Technology Guidance fra 2019 basert på 2 RCT'er og 2 ikke randomiserte kohortstudier fra ett type tilleggsutstyr (Endocuff). Denne anbefaler bruk av tilleggsutstyr ved undersøkelse av risikopasienter etter screening, men har ikke anbefalt bruk av tilleggsutstyr på alle koloskopi-pasienter(8).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

5. Versjonslogg

ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
01.03.2022	Laget egnethetsvurdering
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

1. Tykktarmskreft og endetarmskreft [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [lest 21.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/?page=2>
2. Tarmscreeningpiloten [nettside]. Kreftforeningen [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/screening/Tarmscreeningpiloten/Koloskopi/>
3. Hva er kolorektal kreft? [nettdokument]. Norsk Helseinformasjon AS [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/?page=1>
4. Tykktarmskreft og endetarmskreft undersøkelsen [Nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/?page=4>
5. Nasjonal utrulling av tarmscreening [nettdokument]. Oslo: Kreftforeningen [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/screening/Tarmscreening/Tarmscreening_helsepersonell/dette-er-tarmscreeningprogrammet/Nasjonal_utrulling/
6. Facciorusso A, Del Prete V, Buccino RV, Della Valle N, Nacchiero MC, Monica F, et al. Comparative Efficacy of Colonoscopy Distal Attachment Devices in Increasing Rates of Adenoma Detection: A Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(8):1209-19.e9.
7. Gkolfakis P, Tziatzios G, Facciorusso A, Muscatiello N, Triantafyllou K. Meta-analysis indicates that add-on devices and new endoscopes reduce colonoscopy adenoma miss rate. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30(12):1482-90.
8. NICE. Endocuff Vision for assisting visualisation during colonoscopy. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Medical technologies guidance (MTG45). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg45>
9. Yu T, Tradonsky A, Tang J, Arnold R. Cost-effectiveness of adding Endocuff® to standard colonoscopies for interval colorectal cancer screening. Clinicoecon Outcomes Res 2019;2019(11):487-504.
10. Gkolfakis P, Tziatzios G, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. New endoscopes and add-on devices to improve colonoscopy performance. World J Gastroenterol 2017;23(21):3784-96.
11. Hva er screening? [nettdokument]. Oslo: Kreftregisteret [lest 21.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/screening/Tarmscreening/invitert-til-screening/hva-er-screening/>
12. Koloskopi [nettdokument]. Oslo: Kreftforeningen [oppdatert 19.08.2021; lest 21.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/undersokelser/koloskopi/>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_030

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 053-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibular dysfunksjon (TMD) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslaget er sendt inn fra en privatperson.
- Forslaget omhandler «en metode for å korrigere ensidig og fremre åpent bitt ved bruk av «The Erichs Arch», fysioterapeutiske øvelser og pivot skinner. Metoden anvendes til pasienter med ulike tilstander, men med felles symptom «Loss in vertical height (LVH)» (tap av vertikal høyde) som forårsaket skjelettmessig åpent bitt. Ved bruk av metoden oppnås den opprinnelige okklusjonen innen 1-4 uker».
- Forslagstiller skriver at ifølge OUS tilbys ingen behandling for å tilbakestille underkjeven til den opprinnelige posisjon uten kirurgi.
- Forslaget er spilt inn som et alternativ til kirurgi.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Det kan oppstå ubehag og sykdommer i kjeveleddet (temporo-mandibular-leddet) hos voksne med ellers normalt bitt, og disse kjeveproblemene kan føre til sekundært åpent bitt. Tilstanden kalles temporomandibulær dysfunksjon (TMD). Forekomst ca. 3-15%, og 90-95% blir friske uten behandling.
- Dagens behandling består primært i å utrede bakenforliggende sykdom, evt. avspenningsøvelser og fysioterapi i kombinasjon med mykere bittskinner i plastmateriale.
- TMD behandles ikke i spesialisthelsetjenesten, men av tannleger.
- Metoden omfatter okklusjonsbehandling for sekundær bittanomali ved TMD gjennom faste metallbuer (Erich's Arch) og består av midlertidig låsing av under- og overkjeve som forserer bittet i rett stilling.
- Midlertidig låsing av under- og overkjeve er ikke anbefalt i nasjonale retningslinjer.
- Dokumentasjonsgrunnlaget er tynt og består av kasuistikk fra en studie hvor ulike behandlingsprinsipper fremstilles.
- Ikke funnet HTA, retningslinje eller oversiktsartikler som beskriver foreslått metode.
- Oppsummert anbefaling fra FHI: Det synes å være lite hensiktsmessig å vurdere den foreslåtte metoden gjennom Nye Metoder da behandling av TMD, kjeveledds-dysfunksjonalitet, ligger utenfor spesialisthelsetjenestens ansvarsområde. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tynt.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er ikke direkte behov for metoden. Beslektede metoder benyttes allerede i stor utstrekning. Metoden bør ikke prioriteres for metodevurdering da den er en variant av allerede etablert behandling. Andre relevante metoder er kjeveortopedisk behandling, ortognatisk kirurgi.

Samlet vurdering / anbefaling: Anbefaler ikke metodevurdering.

Helse Nord RHF:

NYE METODER

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer på virkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ikke plassert hos RHF-ene. Behandling TMD i spesialisthelsetjenesten er først aktuelt dersom kirurgisk eller invasiv prosedyre er aktuell, ev. der bakenforliggende sykdom er mistanke om årsak til plagene. Til denne type prosedyrer finnes det både metoder og tilhørende finansiering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Mayumi Igarashi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	May.juni@gmail.com / 90656102
Dato for innsending av forslag	31.10.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Konservativ behandlingsmetode for skjelettmessig åpent bitt som følge av LVH (tap av vertikal høyde) etter TMD (Temporomandibular Dysfunksjon)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Viser til den vedlagte artikkelen, «Closed Reduction - Principles can manage diverse conditions of temporomandibular joint vertical height loss: from displaced condylar fractures to idiopathic condylar resorption" Dorrit W.Nitzan, Sandro Palla - 06.02.2017

Her presenteres det en etablert metode for å korrigere ensidig og fremre åpent bitt ved bruk av The Erichs Arch (eller tilsvarende), fysioterapeutiske øvelser og pivot skinner. Metoden anvendes til pasienter med ulike tilstander, men med felles symptom «Loss in vertical height (LVH)» (tap av vertikal høyde) som forårsaket skjelettmessig åpent bitt.

Ved bruk av denne metoden oppnås den opprinnelige okklusjonen innen 1- 4 uker. Og metoden betegnes både som lav-risiko og komplikasjonfri. Metoden er rutinemessig utført ved klinikken knyttet til Faculty of Dental Medicine, Hebrew University-Hadassah School of Dental Medicine.

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

Forslaget ønskes vurdert på bakgrunn av min egen sykdomshistorie. Jeg er en pasient i 50 årene som opplevde bitteendring på kort tid i 2020, som resulterte fremre åpent bitt. Tidligere hadde jeg såkalt «normal okklusjon». Endring av okklusjonen har gitt meg problemer med tygge- og talefunksjon, vedvarende smerter i tyggemusklene, samt lett depresjon. «QOL», livskvaliteten har blitt betydelig dårlig.

I oktober 2020 fikk jeg min første konsultasjon ved OUS, avd oral kirurgi ved Ullevål. Jeg fikk avslag på behandling med en begrunnelse at de ikke har behandlingstilbud hvor det ikke vurderes kirurgisk behandling. Jeg fikk diagnose kjeveleddartrose i begge kjeveledd, og de henviste meg til tannlegespesialister for å korrigere åpent bitt, hovedsakelig spesialist i kjeveortopedi og til fysikalsk behandling for ømme muskler. De mente at det ikke utføres eneste konservativ behandling for skjelettmessig åpent bitt ved norsk sykehus per i dag.

Deretter har jeg klaget på avslaget til Statsforvalter for Oslo og Viken, og venter fortsatt på tilbakemelding.

I 2020 ble jeg også henvist til Det odontologiske fakultet ved protetisk avdeling og en privat spesialist i protetik (grunnet TMD). Jeg kom til konsultasjon til privat spesialist i januar 2021 og fikk behandlingsforslag som gjaldt nedsliping av jekslene. Deretter ble jeg henvist til en spesialist i kjeveortopedi, men her var det foreslått også kjeveortopedisk behandling (tannregulering) som gjaldt flytting av tennene. Ingen av behandlingsforslagene hos tannlegespesialistene kunne defineres som konservativ og reversibel. I Helsedirektoratets retningslinje for TMD behandling, oppfordres man til konservative behandlinger først før man vurderer irreversible metoder. Jeg hadde ikke lyst til å takke ja til noen av de behandlingsforslagene, da jeg allerede hadde lest om konservative metoder som gjaldt å korrigere kjevestillingen utenfor Norge. Jeg fikk min første konsultasjon hos Det odontologiske fakultet i september i år, men de utfører ikke behandling som ikke er nasjonalt godkjent.

Og denne aktuelle artikkelen ble jeg introdusert av en professor ved et universitet i Japan i sommer, da jeg tok kontakt med ham etter å ha lest om en annen type konservativ behandling for skjelettmessig åpent bitt.

Ut fra artikkelen kan man se hvor effektiv denne metoden er (oppnådd opprinnelig okklusjon fra 1 – 4 uker), og den er både reversibel og konservativ. Årsaken til åpent bitt er mangfoldig, men jeg kjenner meg igjen i symptom «tap av vertikal høyde» og kasus VIII i artikkelen likner veldig på min egen sykdomstilstand. I møte med Ullevål opplevde jeg at de ikke differensierer åpent bitt forårsaket av skjelettmessig endring (LVH) fra åpent bitt som omfatter innenfor «dentoalveolar» området. Det virker som om de har gjort mening at «åpent bitt skal korrigeres av kjeveortoped uavhengig av grunner». Og det å finne en kjeveortoped som har tilstrekkelig kunnskap om TMD, kjeveledd og kjeve anatomi er for en pasient neste umulig. Og som nevnt tidligere fikk jeg en konsultasjon hos en kjeveortoped, og jeg forstod at han ikke var helt sikker på kjeveleddenes tilstand og ville løse problemer med å flytte tennene istedenfor kjevens posisjon.

Dersom den foreslåtte metoden kan tilbys som et ordinært behandlingstilbud her i Norge, vil det gjøre store forskjeller for pasienter med de samme symptomene. For det første får man korrigeret underkjevestilling (det vil si å lukke åpent bitt) i løpet av noen få uker, og man får både tygge- og talefunksjon tilbake uten å bruke måneder og år slik som i kjeveortopedisk behandling. Det vil naturligvis bety mye for kostnader pasienter må bære selv. Derfor mener jeg at denne metoden bør vurderes og bli et av de ordinære behandlingstilbud i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Forfatterne anbefaler sterkt at metoden bør vurderes før man vurderer kirurgisk metode og ikke minst betraktes som en alternativ behandling til de klassiske metodene.

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

Jeg er ikke kjent med «PICO», men metoden vil bety store forskjelligheter både for pasienter (patient) og resultater (outcome).

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

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

I følge OUS tilbys ingen behandling for å tilbakestille underkjeven til dens opprinnelige posisjon uten kirurgi. Men slik som artikkelen viser, gir ikke kirurgisk korreksjon av underkjeven alltid vellykket resultat. Jeg fikk høre dette fra Ullevål også.

Og alle pasienter som ikke vurderes kirurgisk behandling, henvises til tannlegespesialister som kjeveortopedier for å korrigere åpent bitt og/eller fysikalsk behandling for å lindre smerter i kjevemuskler. Kjeveortopedisk behandling kan ikke betegnes som konservativ og kan medføre uønsket bivirkninger.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

I metoden brukes de kjente utstyr fra oral kirurgi/kjeveortopedi og tannlegepraksis for TMD, samt tverrfaglig samarbeid med fysioterapeut. Det er blant annet «Erichs Arch», «pivot skinne». Erichs Arch brukes vanligvis for å feste kjevene sammen etter brudd på kjeven, og pivot skinner som en type bitteskinne brukes under behandling av TMD. Istedenfor Erichs Arch kan det brukes også tannreguleringsstreng av stiv metall.

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

Legemiddel

☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☒

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☒

Annet (beskriv) ☐

Tverrfaglig samarbeid mellom tannlegespesialister som setter inn Erichs Arch og justerer pivot skinne og fysioterapeut som instruerer øvelser.

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Ut fra resultat som kan oppnås i løpet av kort tid, vil det være rimelig at ansvaret legges til spesialisthelsetjenesten.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Oral kirurgi (vi savner også tverrfaglig spesialisthelsetjeneste innenfor TMD som i mange andre land, f.eks. eget TMD team ved oral kirurgisk avdeling ved sykehus.).

Tannhelsetjeneste – slik at tannlegene kan gjenkjenne tilstanden og kan henvise pasienter til spesialisthelsetjenesten.

Fysioterapi.

Pasienter: Forskjellige type pasienter, f.eks. pasienter med kjeveledd artroser, brudd i kondyler/kjevebein som har fått endring av sin opprinnelige okklusjon. Metoden er virksom til pasienter med langvarig LVH og både barn og voksne.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med «LVH» og åpent bitt, kan få svekket livskvalitet i en ulike grad. Det gir innvirkning på både tale- og tygge evne, etter hvert gastronomisk helsetilstand i følge av manglende tyggeevne. Det kan også medføre psykiske lidelser som depresjon.

Forventet effekt

Metoden gir svært mye raskere resultat enn f.eks. kjeveortopedisk metode for å korrigere åpent bitt. Og det rapporteres ikke noen alvorlige tilbakefall eller bivirkninger, slik som kan forekomme i kjeveortopedisk metode eller kirurgisk korreksjon av kjeveledd.

Sikkerhet og bivirkninger

Det rapporteres ikke alvorlige bivirkninger. Pasientene oppnår stabil okklusjon og tyggefunksjon ved kontroll flere år etter behandlingen. Metoden omtales som «lav-risiko» og «komplikasjonsfri».

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ukjent. Det er et mørketall, da pasientene skal ha blitt henvist til privat praktiserende for korreksjon av åpent bitt.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det antas lite eller begrenset ressursbruk, da det oppnås resultat etter noen uker.

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

Jeg har tatt kontakt med dere og fått svar om at jeg ikke trenger å oppgi dette som enkelt pasient.

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

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

Ukjent.

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

Mest er oppgitt under pkt. 3, begrunnelse. Som pasient har jeg opplevd at det ikke er tilstrekkelig kunnskap eller kompetanse når det gjelder TMD generelt og skjelettmessig åpent bitt spesielt. Og vi med denne tilstanden havner mellom mange stoler, og må ofte bære høye utgifter til privat praktiserende når spesialisthelsetjenesten gir oss avslag. Siden problemet forårsakes av sykdom i kjeveledd, kjennes det svært urettferdig at vi ikke får behandling av spesialisthelsetjenesten på like linjer med andre pasienter.

Dersom dere finner det nødvendig å snakke med meg, vil jeg gjerne stille opp.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen interessekonflikter, da jeg er en pasient med TMD.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

1.1 Oppsummering

Tilstanden åpent bitt og temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

Betegnelsen «åpent bitt» oppstår når tennene i overkjeven og underkjeven ikke har kontakt når man forøker å bite sammen tennene (1). Årsaken er ofte genetisk. Tennenes størrelse og form, samt kjevenes vekstmønster og utseende er for det meste arvelig betinget (2). Anatomiske anomalier og forhold som påvirker bittet og som foreligger ved fødsel behandles av spesialisthelsetjenesten, spesielt hvis kirurgisk behandling er indisert (2;3).

Blant voksne pasienter med ellers normalt bitt kan det oppstå ubehag og sykdommer i kjeveleddet (temporomandibular-leddet) og disse kjeveproblemerkene kan føre til sekundært åpent bitt. Denne tilstanden kalles temporomandibulær dysfunksjon (TMD). TMD er en fellesbetegnelse for dysfunksjon i leddet og smerte relatert til kjeveledd og/eller tyggemuskulatur. Forekomsten er antatt til ca. 3-15 % og 90-95 % blir friske uten behandling. TMD rammer oftest voksne i alderen 20-45 år. TMD behandles ikke i spesialisthelsetjenesten, men av tannleger (4).

Metode fremstilt for egnethetsvurdering og dagens praksis

Forslaget til metodevurdering er fremstilt av en pasient som ønsker en vurdering av okklusjonsbehandling for sekundær bittanomali ved TMD gjennom faste metallbuer (Erich's Arch).

Behandlingen består av en midlertidig låsing av under- og overkjeven som forserer bittet i rett stilling.

Dagens praksis består i en utredning av bakenforliggende sykdom, eventuelt avspenning og fysioterapi i kombinasjon med bittskinner av plastmateriale. Ved artrose eller discus sykdom kan det være indikasjon for kirurgi. Midlertidig låsing av under- og overkjeven er ikke anbefalt i nasjonale retningslinjer (4).

Dokumentasjonsgrunnlag

Dokumentasjonsgrunnlaget er tynt og består av en kasuistikk fra en studie hvor ulike behandlingsprinsipper fremstilles. Det er ikke funnet HTA, retningslinje eller oversiktsartikler som beskriver den foreslåtte metoden.

Populasjon: Voksne med TMD		Komparator: Annen konservativ behandling eller kirurgi	
Intervensjon: Fastmonterte metallskinner i over- og underkjeve med midlertidig fiksasjon av kjevene - som forserer kjeven og bittet i ny posisjon.		Utfall: Endret stilling i kjeveledd, endret tannstilling, smerter i kjeve, tannfeste og endret bitt, smerter under montering av skinner, fare for fremmedlegeme i luftrør ved bruk av ståltråder som fiksasjon av over- og underkjeve.	
Forslag til fagekspert:			
1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Hovedområde: 1: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde Underområde: Velg eventuelt underområde		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☐ CE-merking	☐ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☒ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode	
Kommentar: Ukjent for denne indikasjonen		Kommentar: Ukjent	
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt	
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: Det synes å være lite hensiktsmessig å vurdere den foreslåtte metoden gjennom Nye Metoder da behandling av TMD, kjeveleddsdysfunksjonalitet, ligger utenfor spesialisthelsetjenestens ansvarsområde. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tynt.			

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

2.1 Om metoden

- En korreksjon av sekundær bittanomali forårsaket av kjeveleddsdysfunksjon beskrevet som temporomandibulær dysfunksjon (TMD), med for faste stålbuer (Erich Arch).
- Behandlingen består av temporær okklusjonsbehandling – dvs. å låse kjevene for å presse bittet og kjeveleddet inn i "rett" stilling i kombinasjon med annen tverrfaglig behandling.
- Eksempelutstyret Erich Arch består av stålskinne, stålwire og haker som festes rundt tennene i behandlingsperioden.
- Erich Arch benyttes ellers i kjeveortopedien ved traumekirurgi for å feste kjeven sammen ved bruddflatene.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Dokumentasjonsgrunnlaget er tynt og består av en kasuistikk i en artikkel hvor ulike mulige behandlingsprinsipper fremstilles (5). Det er ikke funnet HTA, retningslinje eller oversiktsartikler som beskriver metoden.
- Vi fant en retningslinje for behandling av TMD publisert av Helsedirektoratet (4) som beskriver anbefalt og ikke anbefalt behandling. Tannregulering eller faste skinner er ikke anbefalt. Denne retningslinjen følges av behandlere utenfor spesialisthelsetjenesten (privatpraktiserende tannleger og oralkirurger/odontologisk fakultet). Ansvarshavende etat er Helsedirektoratet med fastsettelse av refusjonsrater gjennom Helfo.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Det synes å være lite hensiktsmessig å vurdere denne metoden gjennom Nye Metoder da behandling av TMD; kjevedysfunksjonalitet, ligger utenfor spesialisthelsetjenestens ansvarsområde. Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er begrenset..

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

Generisk navn	Okklusjonsbehandling av TMD
Produktnavn	Ikke registrert
Produsenter	Ingen registrert

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Forslag til metodevurdering av okklusjonsbehandling for sekundær bittanomali ved TMD gjennom faste metallbuer festet til over- og underkjeven (Erich Arch). Behandlingen består av en midlertidig låsing av under- og overkjeven mot hverandre som forserer bittet i rett stilling. Denne behandlingen er beskrevet kombinert med et tverrfaglig behandlingstilbud bestående av fysioterapi og benyttelse av andre mer kjente skinner i plastmateriale (5). Dette er per i dag ikke en metode som er anbefalt i Helsedirektoratets retningslinjer (4), ikke i bruk i Norge og vi er usikre på om utstyret er CE-merket for tiltenkt bruk. Erich Arch benyttes ellers i kjeveortopedien ved traumekirurgi for å feste kjeven sammen ved bruddflatene (6).
Potensiell nytte	Ikke kjent
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ikke kjent
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Bakenforliggende årsaker for TMD er relatert til tilstander i tyggemuskulatur eller kjeveledd som for eksempel ankylose, bruddskader, infeksjoner, muskelspasmer, revmatisk sykdom (som revmatoid artritt, psoriasis artritt, ankyloserende spondylitt og juvenil idiopatisk artritt hos barn og unge), svulstsykdom og utviklingsforstyrrelser. Forekomst er rapportert på rundt 3-15 %. TMD rammer oftest voksne i alderen 20-45 år. Det antas at 90-95 % blir friske uten behandling eller med enkle tiltak mot ellers forbigående symptomer (4).
Dagens behandling	Dagens behandling består primært i utredning av bakenforliggende sykdom, eventuelt avspenningsøvelser og fysioterapi i kombinasjon med mykere bittskinner i plastmateriale. Ved artrose, benutvekster eller discus-sykdom i leddet, kan det være indikasjon for kirurgi (4). Helsedirektoratet har publiserte retningslinjer for behandlingen hvor det fremgår at tannregulering og annen behandling på tannrekken ikke er i anbefalt ved TMD, da det ikke er tennenes stilling som forårsaker symptomene, men en dysfunksjon i kjeveleddet (temporomandibulærleddet) (4).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Av dokumentasjon har vi funnet

- En kasuistikk som viser til behandling av åpent bitt med kraftige faste skinner som Erich Arch.
- En systematisk oversikt på behandling av åpent bitt fra 2011 hvor søkerresultatet ga en case studie (7).
- En systematisk oversikt fra 2021 på behandling av åpent bitt som beskriver andre lignende kjeveortopediske behandlingsmetoder, men ikke Erich Arch (8)
- En pågående studie på 15 pasienter mellom 17-30 år i Egypt hvor inkluderingen av pasienter er avsluttet, men resultatene er ikke publisert
- Ni pågående oversiktsartikler som ser på ulike behandlingsmetoder av TMD.
Det finnes flere enkeltartikler som beskriver mulige tilnærminger til behandling av TMD, men når det gjelder det fremstilte forslaget så er dokumentasjonsgrunnlaget begrenset.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert, kun en behandlingsretningslinje fra Helsedirektoratet(4)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

[Oppgi referanser – bare de du selv har lest: Referer til primærstudier bare dersom du gjengir resultater. Begrens til det mest nødvendige. Bruk referansestil for helseforvaltningen (se søkelogg).]

5. Versjonslogg

ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.02.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

1. Høgevold HE. Åpent bitt [nettdokument]. Oslo: SNL Store Norske Leksikon [oppdatert 03.02.2020; lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/%C3%A5pent_bitt
2. Hva skyldes bitt- og tannstillingsfeil? [nettdokument]. Norsk Kjeveortopedisk Forening [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.kjeveortopediskforening.no/c-99-Hva-skyldes-bitt--og-tannstillingsfeil.aspx>
3. Kjeve- og ansiktskirurgisk avdeling [nettdokument]. [lest]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-hode-hals-og-rekonstruktiv-kirurgi/kjeve-og-ansiktskirurgisk-avdeling#les-mer-om-kjeve--og-ansiktskirurgisk-avdeling>
4. Temporomandibulær dysfunksjon en nasjonalfaglig retningslinje [Nettdokument]. Helsedirektoratet [lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/temporomandibulaer-dysfunksjon-tmd/om-tmd-definisjon-etologi-symptomer-og-sykdomsbilde>
5. Sansare K, Raghav M, Mallya SM, Karjodkar F. Management-related outcomes and radiographic findings of idiopathic condylar resorption: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2015;44(2):209-16.
6. Falci SG, Douglas-de-Oliveira DW, Stella PE, Santos CR. Is the Erich arch bar the best intermaxillary fixation method in maxillofacial fractures? A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2015;20(4):e494-9.
7. Greenlee GM, Huang GJ, Chen SS, Chen J, Koepsell T, Hujuel P. Stability of treatment for anterior open-bite malocclusion: a meta-analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;139(2):154-69.
8. Malara P, Bierbaum S, Malara B. Outcomes and Stability of Anterior Open Bite Treatment with Skeletal Anchorage in Non-Growing Patients and Adults Compared to the Results of Orthognathic Surgery Procedures: A Systematic Review. J Clin Med 2021;10(23).

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibular dysfunksjon (TMD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	Ikke direkte, men beslektede metoder benyttes allerede i stor utstrekning.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Metoden er en variant av allerede etablert behandling.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjeveortopedisk behandling, ortognatisk kirurgi.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sigbjørn Løes	Avdelingssjef	Kjevekirurgisk avdeling Klinikk for hode/hals Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_031

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Behandling TMD i spesialisthelsetjenesten er først aktuelt dersom kirurgisk eller invasiv prosedyre er aktuell, ev. der bakenforliggende sykdom er mistanke om årsak til plagene.
Til denne type prosedyrer finnes det både metoder og tilhørende finansiering.

Metoden som er fremstilt for egnethetsvurdering er en ikke-kirurgisk/ikke-invasiv prosedyre. I den grad noen behandler er villig til å benytte metoden, vil det være noe som utføres utenfor spesialisthelsetjenesten.

Saksnummer: 054-22 (tidligere sak 023-22)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.03.2022

**ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (forslag).
Revurdering av ID2019_065.****Hva saken omhandler i korte trekk**

- Hvis det skal gis et nytt oppdrag er det sentrale å ta stilling til hvilken type oppdrag (løp) i denne saken.
- Saken ble utsatt i forrige møte i Bestillerforum for nye metoder. Følgende står i protokollen til februarmøtet i Bestillerforum:

«Statens legemiddelverk trenger mer tid til å utarbeide en egnethetsvurdering til Bestillerforum for nye metoder med utgangspunkt i ny informasjon fra Sykehusinnkjøp HF om at en nylig vurdering i LIS-spesialistgruppe tilsier at kombinasjonen avelumab (Bavencio) og aksitinib (Inlyta) ikke sidestilles med de øvrige behandlingene for denne indikasjonen.

Beslutning:

Saken utsettes.»

- Oppsummeringen fra Sekretariatet til tidligere sak 023-22 er vedlagt. For å lese samtlige dokumenter (innspill etc.) til saken; se saksdokumentene til Bestillerforum 14.02.2022, sak 023-22. Statens legemiddelverk har laget en oppdatert (2) egnethetsvurdering som er vedlagt.

Vedlegg /dokument til saken

Vedlegg 1: Oppsummeringen fra sekretariatet til tidligere sak 023-22.

Vedlegg 2: Egnethetsvurdering 2 fra Statens legemiddelverk.

Vedlegg 1: Sak 054-22 (tidligere sak 023-22) Oppsummering fra sekretariatet

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

Kort om metoden fra forslaget:

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

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

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

NYE METODER

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

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

Innspill fra firma: MSD

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

Innspill fra firma: Merck

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

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

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

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales av konkurransehensyn.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.09.2017.



Bestilling nr: FORSLAG ID2022_003

Tittel på bestillingen:

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

Bakgrunn:

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

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (31.08.2020)

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

Leverandør foreslår nå at denne samme indiksjonen revurderes som en metodevurdering i løp A (oppsummering av effekt og sikkerhet), og at dette vil være tilstrekkelig gitt en anbudssituasjon der avelumab + aksitinib sidestilles med kombinasjonen pembrolizumab + aksitinib og nivolumab+cabozantinib for alle risikogrupper og kombinasjonen nivolumab + ipilimumab for intermediate/høy risikogruppe.

Etter det Legemiddelverket er kjent med, er ikke vilkårene for det neste anbudet slik firmaet legger til grunn i sitt forslag.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

-

Finansieringsordning:

sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Ikke undersøkt



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket kan ikke se at anbudssituasjonen legger til grunn for en revurdering av denne saken i et løp A.

Saksnummer 055-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_035 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
- Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer det terminale komplementprotein C5.
- Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Gir muskelsvakhet og lammelser i angrepet muskulatur. Ved generalisert MG er det økt tendens til muskelsvakhet i hele kroppen. Livstruende hvis respirasjonsmusklene angripes.
- Omtrent 700 personer har MG i Norge (tall fra 2016). Hos de fleste debutterer sykdom etter fylte 50 år.
- Dagens behandling: Antikolinesterase kan hindre nedbrytning av acetylkolin slik at muskelkraft bedres. Forbigående effekt. For mer varig effekt gis immunsuppressive midler.
- Virkestoffet er meldt inn til andre indikasjoner hvor interregionalt fagdirektørmøte har besluttet å ikke innføre virkestoffet da det ikke er mottatt dokumentasjon fra firma og prisen er høy (se [ID2019_012](#) (PNH) og [ID2019_117](#) (aHUS med TMA)). Det er bestilt metodevurdering av et annet virkestoff - Eculizumab (Soliris) ([ID2019_021](#)) - til behandlingsrefraktær generalisert MG.
- Identifisert en fase III studie som er estimert ferdig desember 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kan brukes ved alvorlig MG der vanlig vedlikeholdsbehandling, inkl. Rituximab ikke gir tilstrekkelig effekt. Det er kun få MG pasienter der det ikke oppnås tilstrekkelig sykdomskontroll, men disse er vanligvis terapieresistente mot tilgjengelige medikamenter. Ravulizumab er et kjærkomment tilskudd.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden. Komplement 5 hemmere gir svært rask og god effekt for å styrke muskelkraft og utholdenhet hos MG pasienter. Metoden bør prioriteres for metodevurdering da det kan gi rask symptombedring hos flere MG pasienter som har høy score på kliniske tester. Produktet vil ikke være aktuelt for de fleste med MG, kun de som har et alvorlig forløp med muskelsvakhet som gir redusert livskvalitet og daglig funksjon.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). (1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L04AA43

Virkestoffnavn:
ravulizumab

Handelsnavn: Ultomiris

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Alexion Europe SAS (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett- og
bindevevssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Ved impulsoverføring fra perifere nerver til muskulatur frigjøres acetylcholin som binder til acetylcholinreseptorer. Ved myasthenia blokkerer IgG autoantistoffer acetylcholinreseptorene og hindrer impulsoverføring. Dette fører til muskelsvakhet og lammelser i den angrepne muskulaturen. Det er ofte musklene involvert i tale- og svelgerefleks og rundt øyne som blir påvirket tidligst. Ved generalisert myasthenia gravis er det økt tendens for muskelsvakhet i hele kroppen. Sykdommen kan bli livstruende hvis respirasjonsmusklene angripes. (3, 4)

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

Hos 70-80 % av pasientene med MG blir det påvist antistoffer mot acetylkolinreseptor i serum.	
Hos de fleste debuterer sykdom etter fylte 50 år. I den eldre aldersgruppen er det noe flere menn enn kvinner, men hos dem med debut før 50 år er det klar overvekt av kvinner. Sykdommen kan også opptre hos barn. Myasthenia gravis rammer ca. 700 personer i Norge (tall fra 2016) (2).	
Dagens behandling Det er ingen nasjonale retningslinjer for behandling av myasthenia gravis. Antikolinesterase (vanligvis pyridostigmin) kan hindre nedbrytning av acetylkolin slik at muskelkraft bedres. Dette er kun forbigående effekt. For mer varig effekt gis det immunsuppressive midler, eks azatioprin, ciklosporin eller prednisolon. Disse vil senke produksjonen av antistoffer. Ved akutte og alvorlige tilfeller kan det gis plasmaferese eller intravenøs tilførsel av immunglobuliner. Dette gir kortvarig effekt på ca. 4 måneder. Kirurgisk behandling (tymektomi) kan også vurderes. (2, 3)	
Virkningsmekanisme	Ravulizumab er en komplement C5 inhibitor, et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementprotein C5. Ved å binde C5 forhindres kløyving til proinflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller. (4)
Tidligere godkjent indikasjon	Ultomiris er indisert til behandling av voksne pasienter med paroksysisk nattlig hemoglobinuri (PNH): - hos pasienter med hemolyse med kliniske symptomer som indikerer høy sykdomsaktivitet - hos pasienter som er klinisk stabile etter å ha vært behandlet med ekulizumab i minst de siste 6 månedene. Ultomiris er indisert til behandling av pasienter med kroppsvekt på 10 kg eller mer med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått ekulizumab i minst 3 måneder og har vist respons på ekulizumab (5).
Mulig indikasjon	Generalisert myasthenia gravis hos voksne (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år med MG og med MG-ADL profil på minst 6. (n = 175)	Ravulizumab intravenøs infusjon 10 mg/ml Startdose på dag 1 og deretter vedlikeholdsdose fra dag 15. Doseres ut fra vekt	Placebo	Endring fra baseline i MG-ADL (myasthenia gravis-activities of daily living) totalskår ved uke 26	NCT03920293 Randomisert Dobbelblindet Fase 3	Estimert ferdig desember 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2019_012 (PNH) og ID2019_117 (aHUS med TMA). - Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_021 (ekulizumab (Soliris)).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 4).
---------------------	---

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Ravulizumab. [Oppdatert desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ravulizumab/>.
2. Gilhus, Nils Erik, et al. Myasthenia gravis - diagnostikk og behandling. Tidsskriftet Den Norske Legeforening. 136, 2016
3. Norsk elektronisk legemiddelhandbok. Myasthenia gravis. [sist oppdatert 7. januar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/muskelskjelett/myasthenia-gravis>
4. NIHR Innovation Observatory. Ravulizumab for Generalised Myasthenia Gravis. [Oppdatert August 2021]. Tilgjengelig fra <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/27159-Ravulizumab-for-Generalised-Myasthenia-Gravis-V1.0-AUG2021.-non-CONF.pdf>. ID: 27159.
5. EMA. Preparatomtale Ultomiris. [Lest 14. januar 2022.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_no.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_035 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Medikamentet er nytt, ikke prøvd på MG i Norge så vidt jeg vet.
Er det klinisk behov for metoden?	Kan brukes ved alvorlig MG der vanlig vedlikeholdsbehandling, inkl Rituximab ikke gir tilstrekkelig effekt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Medikamentet er nytt, ikke testet på MG i Norge så vidt jeg vet
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er kun få MG pasienter der vi ikke kan oppnå tilstrekkelig sykdomskontroll, men disse er vanligvis terapieresistente mot tilgjengelige medikamenter, slik at Ravulizumab er et kjærkomment tilskudd
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Fase-3 studier gir lovende resultater.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Se punkt 2
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Fredrik Romi	Overlege	Nevrologisk avdeling Haukeland Universitetssykehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_035: Ravulizuamb (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap. Deltatt i klinisk studie og har forsket i 16 år på sykdommen og kjenner til sykdomsmekansimer godt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, komplement 5 hemmere gir svært rask og god effekt for å styrke muskelkraft og utholdenhet hos MG pasienter
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har erfaring gjennom lignende produkter i klinisk studie. Ikke brukt Eculizumab pga kostbar behandling.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	JA, dette kan gi rask symptombedring hos flere MG pasienter som har høy score på kliniske tester. Produktet vil ikke være aktuelt for de fleste med MG, kun de som har et alvorlig forløp med muskelsvakhet som gir redusert livskvalitet og daglig funksjon.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Komplement 5 hemmere: Eculizumab – er på markedet men kostbart Ravulizumab Zilucoplan (s.c adm) – vi har deltatt i studie som er ferdig
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kostnader vil spille inn, og administrasjonsmåte før man tar dette i bruk.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Angelina Maniaol	Overlege	Oslo Universitetssykehus, Nevrologisk avdeling, Ullevål

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_035

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 056-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_036 Efgartigimod alfa til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Godkjent i USA. Foreløpig ikke MT i Norge, men under vurdering i EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
- Efgartigimod alfa er en FcRn antagonist.
- Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Gir muskelsvakhet og lammelser i angrepet muskulatur. Ved generalisert MG er det økt tendens til muskelsvakhet i hele kroppen. Livstruende hvis respirasjonsmusklene angripes.
- Omtrent 700 personer har MG i Norge (tall fra 2016). Hos de fleste debutterer sykdom etter fylte 50 år.
- Dagens behandling: Antikolinesterase kan hindre nedbrytning av acetylkolin slik at muskelkraft bedres. Forbigående effekt. For mer varig effekt gis immunsuppressive midler.
- Det er bestilt metodevurdering av et annet virkestoff - Eculizumab (Soliris) ([ID2019 021](#)) - til behandlingsrefraktær generalisert MG.
- Identifisert to fase III studier. Hvor det foreligger resultater fra den ene. Den andre studien er estimert ferdig juni 2023.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden da produktet potensielt kan være et alternativ til akutt behandling ved myasten forverring eller krise hvor det vanligvis behandles med immunglobuliner (IVIG) i 5 dager, effekt varighet er 3-4 uker. Metoden bør prioriteres for metodevurdering da dette produktet potensielt kan erstatte bruken av IVIG som er blitt kostbart og mindre tilgjengelig globalt. Bruker kun IVIG ved alvorlig MG sykdom, men trenger alternativ til de som er truende dårlige. Effekten sammenlignet med de nye complement 5 hemmere er ukjent, og det vil komme an på om det er en kortvarig eller mer langvarig behandling som er planlagt. Produktet vil ikke være aktuelt for de fleste med MG, kun de som har et alvorlig forløp med muskelsvakhet som må behandles raskt. Har ikke tatt stilling til langtidsbehandling med dette produktet. Dette er et produkt som kanskje vil være en alternativ til IVIG i fremtiden, og for andre immunmedierte nevrologiske sykdommer som har IVIG som behandling. Det ville vært bra å få erfaring fra MG pasienter hvor effekten er lett å måle, og som har patogene antistoffer som er direkte årsak til sykdom.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjon: Ny intravenøs behandling, orphan drug, plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Efgartigimod alfa til behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden er godkjent i USA. Den har foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA Virkestoffnavn: efgartigimod alfa Handelsnavn: Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Argenx (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Ved impulsoverføring fra perifere nerver til muskulatur frigjøres acetylkolin som bindes til acetylkolinreseptorer. Ved myasthenia gravis blokkerer IgG autoantistoffer acetylkolinreseptorene og hindrer impulsoverføring. Dette fører til muskelsvakhet og lammelser i den angrepne muskulaturen. Det er ofte musklene involvert i tale- og svelgerefleks og rundt øyne som blir påvirket tidligst. Generalisert myasthenia gravis (gMG) er en subgruppe av MG, og ved denne typen er det økt tendens for muskelsvakhet i hele kroppen. Sykdommen kan bli livstruende hvis respirasjonsmusklene angripes. (3, 4)

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

Hos 70-80 % av pasientene med MG blir det påvist antistoffer mot acetylkolinreseptor i serum.	
Hos de fleste debuterer sykdom etter fylte 50 år. I den eldre aldersgruppen er det noe flere menn enn kvinner, men hos dem med debut før 50 år er det klar overvekt av kvinner. Sykdommen kan også opptre hos barn. Myasthenia gravis rammer ca 700 personer i Norge (tall fra 2016). (4, 5)	
Dagens behandling Det er ingen nasjonale retningslinjer for behandling av myasthenia gravis. Antikolinesterase (vanligvis pyridostigmin) kan hindre nedbrytning av acetylkolin slik at muskelkraft bedres. Dette er kun forbigående effekt. For mer varig effekt gis det immunsuppressive midler, eks azatioprin, ciklosporin eller prednisolon. Disse vil senke produksjonen av antistoffer. For myasthenia gravis med alvorlige symptomer anbefales rituksimab som annenlinjebehandling. Ved akutte og alvorlige tilfeller kan det gis plasmaferese eller intravenøs tilførsel av immunglobuliner. Dette gir kortvarig effekt på ca. 4 måneder. Kirurgisk behandling (tymektomi) kan også vurderes. (4, 5)	
Virkningsmekanisme	Efgartigimod alfa er en FcRn antagonist. FcRn (neonatal Fc-reseptor) bindes til IgG-antistoffene som bryter ned acetylkolinreseptorer ved MG og beskytter dem fra degradering. Hemming av FcRn vil øke degradering av antistoffene og dette kan gi bedre muskelfunksjon. (2)
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne (2)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag					
3.1 Relevante og sentrale kliniske studier					
Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år med gMG (n = 167)	Intravenøs infusjon efgartigimod alfa	Placebo	Andel MG-ADL (Myasthenia gravis activities of daily living) respondere hos pasienter med antistoffer mot acetylkolinreseptor	NCT03669588 Randomisert dobbelblindet fase 3	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter over 18 år med gMG som fullførte ADAPT-studien (n = 151)	Intravenøs infusjon efgartigimod alfa	Ingen	Sikkerhet og toleranse	NCT03770403 Åpen, enkeltarmet fase 3-studie ADAPT+	Estimert ferdig juni 2023
3.2 Metodevurderinger og –varsel					
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_021 (ekulizumab (Soliris))				
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én systematisk oversikt (6).				
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevant metodevarsel (1, 7).				

--	--

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Efgartigimod. [oppdatert 18. desember 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/efgartigimod/>.
2. EMA. Orphan designation for the treatment of myasthenia gravis. [oppdatert 21 mars 2018] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3181992>.
3. Gjerstad, Leif. Myasthenia gravis. Store medisinske leksikon. [oppdatert 19. januar 2021] Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/myasthenia_gravis.
4. Gilhus N, et al. Myasthenia gravis - diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2016. 136:1089-94.
5. Norsk elektronisk legemiddelhåndbok. Myasthenia gravis. [sist oppdatert 7. januar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/muskelskjelett/myasthenia-gravis>
6. Chen R, Zhang N, Gao L, Zhong Y, Xu L, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Dec 6:1-10.
7. NIHR Innovation Observatory. [Oppdatert September 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/efgartigimod-alfa-for-treating-generalised-myasthenia-gravis/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_036: <i>Efgrtigimod alfa</i> til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap. Deltatt i klinisk studie og har forsket i 16 år på sykdommen og kjenner til sykdomsmekansimer godt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, dette produktet kan potensielt være et alternativt til akutt behandling ved myasten forverring eller krise hvor vi vanligvis behandler med immunglobuliner (IVIG) i 5 dager, effekt varighet er 3-4 uker
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har ingen erfaring med å bruke dette.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	JA, dette er et produkt som jeg lenge har tenkt kan potensielt erstatte bruken av IVIG som er blitt kostbart og mindre tilgjengelig globalt. Vi bruker kun IVIG ved alvorlig MG sykdom, men ofte hadde det vært fint å ha et annet produkt som kan brukes hos de som er truende dårlige. Effekten sammenlignet med de nye complement 5 hemmere er ukjent, og det vil komme an på om det er en kortvarig eller mer langvarig behandling som er planlagt. Produktet vil ikke være aktuelt for de fleste med MG, kun de som har et alvorlig forløp med muskelsvakhet som vi må behandle raskt. Har ikke tatt stilling til langtidsbehandling med dette produktet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, men langtidsdata mangler, som kommer senere.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Komplement 5 hemmere: Eculizumab – er på markedet men kostbart Ravulizumab Zilucoplan (s.c adm) – vi har deltatt i studie som er ferdig
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Dette er et produkt som vil kanskje være en alternativ til IVIG i fremtiden, og for andre

	immunmedierte nevrologiske sykdommer som har IVIG som behandling. Det ville vært bra å få erfaring fra MG pasienter hvor effekten er lett å måle, og som har patogene antistoffer som er direkte årsak til sykdom.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Angelina Maniaol	Overlege	Oslo Universitetssykehus, Nevrologisk avdeling, Ullevål

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_036

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden(dato)..... NEI ☐

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

Ny intravenøs behandling, orphan drug, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 057-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_037 Lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, Eu eller USA, men under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, tabletter.
- Lenacapavir tilhører en gruppe hiv-medisiner kalt kapsidhemmere. Kapsidhemmere påvirker hiv-viruset gjennom kapsid, et proteinskall som beskytter hiv-virusets genetiske materiale og enzymerne som er nødvendige for replikasjon.
- Hivviruset forårsaker immunsvikt ved at viruset ødelegger såkalte CD4-positive T-celler som har betydning for infeksjonsforsvaret.
- Estimert (per 2019) at omtrent 4500 personer lever med hivinfeksjon i Norge.
- Multiresistent hiv-infeksjon er lite utbredt i Norge. Tidligere metodevurdering med tilsvarende indikasjon la til grunn at omtrent 10 norske pasienter ville være aktuelle og at det tilkommer 0-2 nye aktuelle pasienter hvert år.
- Dagens behandling: finnes ikke helbredende behandling mot hiv. Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom. Den norske legeforening anbefaler at alle pasienter med hiv-infeksjon tilbys antiretroviral terapi.
- Det er vurdert andre metoder for samme indikasjon, men besluttet ikke innført. F.eks. fostemsavir ([ID2020_073](#)) og ibalizumab ([ID2019_028](#))
- Identifisert en klinisk fase II/III studie hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

De to viktigste forhold som skiller lenacapavir fra dagens antivirale midler er:

1. Dette er en ny klasse medikament, derfor ingen kryssresistens mot andre midler. Vil kunne anvendes der det foreligger resistens mot nåværende midler.
2. Særdeles lang halveringstid for sc injeksjon: Gis bare hver 6 måned.

Punktene 1 og 2 over tilsier prioritering. Vil av disse to grunner være aktuelle på helt spesielle indikasjoner, det er pt. ingen andre alternativer tilgjengelige. Vil i første omgang vil gjelde fra 5-10 pasienter.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret blir plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjon

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: J05AX

Virkestoffnavn:
Lenacapavir

Handelsnavn:

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske, tabletter

MT-søker/innehaver: Gilead
Science (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hivviruset forårsaker immunsvikt ved at viruset ødelegger såkalte CD4-positive T-celler. Denne celletypen koordinerer og forsterker immunologiske reaksjoner av betydning for infeksjonsforsvaret. Det er to hovedtyper av viruset; hiv-1 og hiv-2. Hiv-2 forårsaker, sammenlignet med hiv-1, en langsommere utvikling av immunsviktsykdom. De senere årene har medikamenter endret hivinfeksjonen fra å være en dødelig sykdom til å bli en kronisk sykdom med livslangt behandlingsbehov.

Hiv smitter gjennom seksuell kontakt og blodkontakt. Inokulasjonssmitte kan skje gjennom kontaminerte sprøytespisser ved sprøytedeling og stikkuhell, samt gjennom kontaminerte blodprodukter. Risiko for perinatal overføring fra smitteførende mor til barn under svangerskap, fødsel

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

og amming. Allerede 1-2 uker etter nysmitte kan smitten føres videre. Smittefaren varierer med virusmengden i blodet og regnes generelt som størst de første månedene etter smittetidspunktet og etter utvikling av svekket immunforsvar (ofte med ledsagende hivsykdom og aids).

Resistensutvikling hos hivpositive skyldes vanligvis dårlig legemiddel etterlevelse. Behandlingen er livslang og enhver pause i behandlingen kan utgjøre en risiko for resistensutvikling. Geno- eller fenotypisk resistensbestemmelse brukes i økende grad ved behandling som en indikator på resistensutvikling. Totalt er det per slutten av 2019 diagnostisert 6641 hivpositive i Norge (4494 menn og 2147 kvinner). Det er estimert at det per 2019 er omtrent 4500 personer som lever med hivinfeksjon i Norge (2). Multiresistent hiv-infeksjon er lite utbredt i Norge. I en tidligere metodevurdering for tilsvarende indikasjon, la Legemiddelverket til grunn at omtrent 10 norske pasienter ville være aktuelle for behandling, og at det tilkommer maksimalt 0–2 nye aktuelle pasienter hvert år (3).

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen helbredende behandling mot hiv som kan utrydde viruset og gjenopprette et helt normalt immunforsvar.

Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg i kroppen, og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom (2).

Den norske legeforeningen anbefaler at alle pasienter med hiv-infeksjon tilbys antiretroviral terapi (ART). Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges enten en uboostret integrasehemmer i kombinasjon med 2 NRTI (nukleosidanalog), eller en integrasehemmer med høy barriere mot resistens (DTG) kombinert med 1 NRTI (3TC). Integrasehemmere med høy barriere mot resistens (dolutegravir eller biktgravir) foretrekkes som førstevalg hos de fleste pasienter, med mindre andre forhold som planlagt graviditet tilsier bruk av raltegravir. Alternative oppstartsregimer er en tre-medikamentskombinasjon med enten NNRTI (DOR el RPV) eller boostet PI (DRV), begge i kombinasjon med 2 NRTI. Tillegg av en opptakshemmer f.eks. ibalizumab eller fostemsavir kan være aktuelt ved multiresistent hiv. En CCR5-hemmer kan også vurderes ved utbredt resistens mot flere klasser, i så fall må det tas prøve til CCR5 tropismeundersøkelse. (4)

Virkningsmekanisme

Lenacapavir tilhører en gruppe hiv-medisiner kalt kapsidhemmere. Kapsidhemmere påvirker hiv-viruset gjennom kapsid, et proteinskall som beskytter hiv-virusets genetiske materiale og enzymene som er nødvendige for replikasjon. Kapsidhemmere kan forstyrre HIV-kapsid i flere stadier av den virale livssyklusen. Dette hindrer viruset i å formere seg og kan dermed redusere mengden HIV i kroppen. (5)

Tidligere godkjent indikasjon

Mulig indikasjon

Treatment of HIV-1 infection, in combination with other antiretroviral(s), in adults with multidrug resistant HIV-1 infection who are currently on a failing antiretroviral treatment regimen due to resistance, intolerance or safety considerations (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en klinisk studie [Placebokontrollert, trippleblindet og randomisert fase 2/3 studie]

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra 18 år og oppover med multiresistent HIV-1- infeksjon. (n= 72)	Tablett og subkutan injeksjon med lenacapavir.	Placebobehandling og annet behandlingsregime med lenacapavir.	Andel som oppnår en reduksjon av 0,5≥ log 10 Copies/mL i HIV-1 RNA fra baseline.	NCT04150068 CAPELLA fase II/III	Resultater foreligger på clinicaltrials.gov

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Andre metoder er vurdert for samme indikasjon, se NyeMetoder ID2020_073 , ID2019_028
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1)

4. Referanser

- (1) Lenacapavir: Specialist Pharmacy Service, NHS. [publisert 1 oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenacapavir/#:~:text=lenacapavir>
- (2) Hivinfeksjon/Aids – veileder for helsepersonell, Folkehelseinstituttet [oppdatert 29. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonids---veileder-for-hel/>
- (3) Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialhelsetjenesten, Legemiddelverket [oppdatert 25-06-2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_073_Fostemsavir_Rukobia_multilegemiddelresistent%20hiv1%20komb%20antiretrovirale%20legemidler_subgruppe_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf
- (4) Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV, Den norske legeforening [oppdatert 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/c9b2a4d3790f49a283f6d909d7375b45/hivretningslinjer2021.pdf>
- (5) Drug Database: Lenacapavir: Clinical Info HIV.gov. Tilgjengelig fra: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs/lenacapavir>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_037: Lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen klinisk bruk hittil i Norge
Er det klinisk behov for metoden?	De to viktigste forhold som skiller lenacapavir fra dagens antivirale midler er: 1. Dette er en ny klasse medikament, derfor ingen kryssresistens mot andre midler. Vil kunne anvendes der det foreligger resistens mot nåværende midler 2. Særdeles lang halveringstid for sc injeksjon: Gis bare hver 6 måned
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Punktene 1 og 2 over tilsier prioritering. Vil av disse to grunner være aktuelle på helt spesielle indikasjoner, der er pt ingen andre alternativer tilgjengelige
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Noen referanser: 1. Link. Nature. 2020;584:614. 2. Zila. Cell. 2021;184:1032. 3. Margot. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:e02057. 4. VanderVeen. CROI 2021. Abstr 128. 5. Yant. CROI 2019. Abstr 480. 6. Marcelin. J Antimicrob Chemother. 2020;75:1588. 7. Segal-Maurer. CROI 2021. Abstr 127. 8. Molina. IAS 2021. Abstr OALX01LB02. 9. Ogbuagu. CROI 2022. Abstr 491.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Vidar Ormaasen	Overlege	Infeksjonsmed avd, OUS, Ullevål

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

Tilleggsinformasjon fra Infeksjonsmedisinsk avd OUS gitt per mail: Vi tenker at dette i første omgang vil gjelde fra 5-10 pasienter.

Mvh Yndis Staalesen Strumse, RHF-koordinator HSØ

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_037

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot HIV, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 058-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_038 Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Har MT i USA. Under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
- Molybden kofaktor-mangel type A er en autosomal recessiv sykdom. Molybden kofaktor er nødvendig for produksjon av noen enzymer som forhindrer at det giftige stoffet sulfitt bygges opp i hjernen. Alvorlig og livstruende tilstand assosiert med dårlig total overlevelse og død som vanligvis inntreffer i løpet av de første månedene av livet.
- Forventet mekanisme til fosenopterin går ut på å tilføre kroppen stoffet den mangler og danne molybden kofaktor.
- Rammer mindre enn 0,01 personer per 10 000 årlig i EU. Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle.
- I dag finnes hovedsakelig palliativ behandling – dårlig prognose.
- Identifisert en fase II/III studie og en fase II studie (dose-eskaleringsstudie) begge estimert avsluttet desember 2022.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kjenner ikke til bruk av denne metoden, men det er klinisk behov for metoden da annen behandling ikke finnes. Meget sjelden sykdom tilsier at metoden ikke prioriteres foran andre metodevurderinger, men det er ønskelig med metodevurdering.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kliniker som gir innspill deltar som prosjektleder i et klinisk studie av metoden.

Det er klinisk behov for metoden da dette er den eneste metoden.

Behandlingen består av daglig intravenøs infusjon og krever anleggelse av langtidskateter (Hickman). Legemidlet må oppbevares i fryst tilstand og har kort holdbarhet så snart legemidlet er hentet ut fra fryseren. Det betyr at administrasjonsmåten er krevende, men gjennomførbar med hjemmesykehus. Vet per i dag ikke hvor mange år man må behandle.

Litt usikker om metoden skal prioriteres for metodevurdering, men heller mot et ja. Liten bivirkningsprofil angitt ved medikamentet. For den alvorlig neonatale formen eksisterer ingen annen behandling enn symptomatisk behandling (som er svært lite effektiv) og barnet dør oftest før 3 års alder. Det finnes få metabolske sykdommer hvor det er utviklet en medisin som kan være effektiv og ikke bare symptomatisk. Betingelse for effektiv sykdomsmodifiserende behandling med iv Fosdenopterin er imidlertid at behandling må startes raskt ved symptomstart hos de **alvorlige formene** (de fleste har symptomer timer til få dager etter fødsel, noen litt senere) for å ha god klinisk effekt. Klarer man det kan antagelig behandling redusere toksisitet og utfall betraktelig, men det forutsetter vedvarende livslang iv behandling inntil andre administrasjonsformer/ behandlinger blir

NYE METODER

tilgjengelige fremover. Behandling av de mildere formene må man avvente resultater av studier for å konkludere.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene. Svært sjelden tilstand.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig MT i USA, men ikke i Norge eller EU. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og er tilkjent orphan drug designation (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: A16AX Virkestoffnavn: fosdenopterin Handelsnavn: - Legemiddelform: pulver til injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Comharsa Life Sciences Limited (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Molybden kofaktor-mangel type A er en autosomal recessiv sykdom forårsaket av mangel på molybden kofaktor (3). Molybden kofaktor-mangel er forårsaket av mutasjoner i MOCS1, MOCS2 og GPHN gener. Mutasjoner på de ulike genene gir opphav til de tre ulike sykdomstyper. MOCS1-genmutasjoner forårsaker type A, MOCS2-genmutasjoner forårsaker type B, og GPHN-genmutasjoner forårsaker type C. Formene har de samme tegnene og symptomene, men er kjennetegnet ved deres genetiske årsak. Proteinene som kodes fra disse gener er involvert i biosyntesen av molybden kofaktor som er essensiell for funksjoner til flere enzymer (4). Molybden kofaktor er nødvendig for produksjon av enzymerne sulfittoksidase, xanthine dehydrogenase og aldehyd oksidase. Uten disse enzymerne bygges det giftige stoffet sulfitt opp i hjernen (2). Symptomene på molybden kofaktor-mangel vises fra fødselen og inkluderer anfall, intrakraniell blødning, økte refleksrespons, sløvhhet og fødeutfordringer. Lidelsen kan diagnostiseres med urinstix som viser forhøyede sulfittnivåer og bekreftes med urin cPMP-testing og mutasjonsanalyse (2,3).

Molybden kofaktor-mangel type A er en svært alvorlig og livstruende tilstand som er assosiert med dårlig total overlevelse og død som vanligvis inntreffer i løpet av de første månedene av livet. Sykdommen rammer mindre enn 0,01 personer per 10 000 årlig i EU (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Molybden kofaktor-mangel har få behandlingsalternativer og utfallet er vanligvis dårlig. Mange av spedbarna krever intubasjon for ventilasjon på grunn av anfallet og/eller lav mental utvikling. Krampestillende behandling initieres vanligvis, men er ofte ikke vellykket. Begrenset inntak av kosthold med svovelholdige aminosyrer har vært assosiert med positivt utfall hos pasienter med sulfittoksidase-mangel, og kan overføres til eldre spedbarn med molybden kofaktor-mangel (5). Pyridoksin har også vært brukt for å redusere anfallsfrekvens (6). Hovedsakelig består oppfølgingen av å informere pårørende om den meget dårlige prognosen og tilby palliativ behandling (5,6).

Virkningsmekanisme

Forventet mekanisme går ut på å tilføre kroppen stoffet den mangler. Kroppen vil bruke fosdenopterin til å danne molybdenum kofaktor, slik at molybden avhengige enzymer kan produseres. Disse vil redusere mengde sulfitt i hjernen (2).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Behandling av molybden kofaktor-mangel type A (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (åpen, pasientserie uten kontrollgruppe).

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter under 5 år med molybden kofaktormangel type A (estimert n = 5)	Fosdenopterin	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> Total overlevelse <u>Sekundære utfallsmål:</u> Bayley skala for utvikling, pediatrik evaluering av funksjonshemming, motorisk funksjon, ++	NCT02629393 (fase II/III)	Rekruttering pågår, studien estimeres avsluttet desember 2022
Pasienter med molybden kofaktormangel type A som behandles med rekombinant Escherichia coli-avledet sykklisk pyranopterinmonofosfat (rcPMP) (n = 7)	Fosdenopterin	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> sikkerhet (bivirkninger) <u>Sekundære utfallsmål:</u> langtidssikkerhet, effekt på nevrologisk funksjon, ++	NCT02047461 (fase II, dose-eskaleringsstudie)	Studien pågår, estimeres avsluttet desember 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

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

4. Referanser

1. Fosdenopterin [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021; lest 10.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fosdenopterin/>
2. EU/3/10/777: Orphan designation for the treatment of molybdenum-cofactor deficiency type A [nettside]. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 18.05.2021; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310777>
3. Shellhaas R. et al. Etiology and prognosis of neonatal seizures. Uptodate. [oppdatert 11.12.2020; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-prognosis-of-neonatal-seizures?search=molybdeen-cofactor-defici%C3%ABntie&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H753636662
4. Molybdenum cofactor deficiency [nettside]. MedlinePlus. [oppdatert 18.08.2020; lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/molybdenum-cofactor-deficiency/>
5. Chinsky J. Molybdenum cofactor deficiency. [nettside] Cancer Therapy Advisor. [lest 17.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pediatrics/molybdenum-cofactor-deficiency/>
6. Rathore G. Molybdenum Cofactor Deficiency (MoCD) Type A. [nettside] Child Neurology Foundation. [oppdatert juli 2021; lest 17.01.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.childneurologyfoundation.org/disorder/molybdenum-cofactor-deficiency-type-a/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_038: Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner ikke bruk av denne metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, fordi annen behandling ikke finnes
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har ikke hatt noen pasient i aktuell gruppe
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Meget sjelden sykdom (0,01 pr 10 000 pasienter) tilsier at metoden ikke prioriteres foran andre metodevurderinger, men det er ønskelig med metodevurdering
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ikke til alternativer
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aanen Aarli	Seksjonsoverlege	Seksjon for barnenevrologi og habilitering Barne- og ungdomsklinikken Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_038 Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Oslo Universitetssykehus er forskningsansvarlig institusjon (og undertegnede prosjektleder) for deltakelse med en norsk pasient i en pågående behandlingsstudie: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02629393. Pas har en mildere utgave/late onset(diagnose ca 1 års alder) av MoCD type A
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er den eneste
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kun «sekundær erfaring» fra pasienten over. Behandlingen er daglig intravenøs infusjon og krever anleggelse av langtidskateter (Hickman) og medisinen må oppbevares i fryst tilstand og har kort holdbarhet så snart medisinen er hentet ut fra fryseren. Det betyr at administrasjonsmåten er krevende, men gjennomførbar med hjemmesykehus. Siden barnet deltar i en studie har vi ikke tilgang til kliniske oppfølgingsdata men metabolske prøver som er analysert etter oppstart ved OUS er signifikant bedret. Også mildere former av MoCo som kan debutere med forsinket utvikling og irritabilitet, kan ha effekt av behandling men langtidsstudier mangler foreløpig da det kun er de senere årene at attenuerte former er oppdaget og behandling er startet hos noen svært få i forb med studie eller compassionate use. I tillegg kan administrasjonsform legger en del begrensninger på familielivet, være en vanskelig etisk avveining om behandling skal startes (dersom man feks kommer sent i gang ved neonatal form) eller om behandling er sikkert indisert ved mildere form fordi man ikke kjenner sikkert det naturlige forløpet til hver enkelt pas med attenuert form. Man vet ikke pr i dag i hvor mange år man må behandle for å unngå et uheldig utfall(pas med attenuert MoCD A kan plutselig oppleve en forverrelse for eksempel i forbindelse med en infeksjon som de ikke kommer seg fra med videre redusert funksjonstap, men når denne forverrelsen/funksjonstapet kommer i løpet av barndom eller ungdomsalder er ukjent.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Litt usikker men heller mot ja. Liten bivirkningsprofil angitt ved medikamentet (er mest knyttet til langtids CVK med ledsagende infeksjonsrisiko). For den alvorlig neonatale formen eksisterer ingen annen behandling enn symptomatisk behandling (som er svært lite effektiv) og barnet dør oftest før 3 års alder og det finnes få metabolske sykdommer hvor det er utviklet en medisin som kan være effektiv og ikke

	bare symptomatisk. Betingelse for effektiv sykdomsmodifiserende beh med iv Fosdenopterin er imidlertid at behandling må startes raskt ved symptomstart hos de alvorlige formene (e fleste har symptomer timer til få dager etter fødsel, noen litt senere) for å ha god klinisk effekt (se for eksempel Schwand et al Lancet 2015 Nov14;386, dem som klarte seg best ble startet før 7 dgr) og klarer man det kan antagelig behandling redusere toksisitet og utfall betraktelig men det forutsetter vedvarende livslang iv behandling inntil andre administrasjonsformer/ behandlinger blir tilgjengelige fremover. Behandling av de mildere formene må man avvente resultater av studier for å konkludere
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Undertegnede finner vanskelig å ta stilling til det da hun ikke kjenner til flere studier en det som er oppgitt i «metodevarsel»
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen andre
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Praktisk: administrasjonsform(daglig intravenøs).

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trine Tangeraaas	Overlege	Nyfødtscreeningen Nasjonal kompetansetjeneste for medfødte stoffskiftesykdommer, barne og ungdomsklinikken OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_038

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny, orphan drug, svært sjelden tilstand, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 059-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_039 Olipudase alfa til behandling av barn og voksne med sur sfingomyelinasemangel (Niemann-Picks sykdom) (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Tilkjent orphan drug designation, Breakthrough Therapy designation av FDA og PRiority MEdicines (PRIME) designation av EMA.
- Olipudase alfa er en rekombinant human sur sfingomyelinase enzymerstatningsterapi. Det tenkes at aktiviteten til enzymet kan forhindre eller lindre akkumulering av sfingomyelin ved å bryte ned fettstoff fra lever, lunge og andre viscerale vev
- Niemann-Picks sykdom er en arvelig, medfødt stoffskiftesykdom som skyldes mangelfull nedbrytning av visse fettforbindelser med følgende avleiringer i kroppens celler. Det finnes tre former (A, B og C).
- Svært sjelden sykdom. Nøyaktig forekomst av sykdommen i Norge er ikke kjent.
- Identifisert en fase II/III- studie estimert avsluttet i 2023 (noen resultater foreligger) og en fase I/II-studie som er avsluttet (resultater foreligger).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Viser til erfaring med type C. Medikamentet er ennå ikke godkjent av FDA eller EMA, og det er kun utført studier type I og II. Ut fra tilgjengelig informasjon ansees det ikke å være behov for metoden. Ikke tilstrekkelig publisert kunnskap til metodevurdering.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Ny orphan drug, plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Olipudase alfa til behandling av sur sfingomyelinasemangel (også kjent som Niemann-Picks sykdom) hos barn og voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2), Breakthrough Therapy designation av FDA og PRiority MeDicines (PRIME) designation av EMA (3).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: A16AB Virkestoffnavn: olipudase alfa Handelsnavn: - Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Sanofi genzyme (3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Endokrine sykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Niemann-Picks sykdom er en arvelig, medfødt stoffskiftesykdom som skyldes mangelfull nedbrytning av visse fettforbindelser med derav følgende avleiringer i kroppens celler. Sykdommen kan debutere i alle aldre. Vanligvis omtales tre former; type A, B og C. Forstørret lever og milt kan være et tidlig tegn ved alle formene. Ved type A vil avleiringer føre til gradvis økende skade av hjernen. Type B er sjeldnere forbundet med hjerneskade, men lungene og andre organer er ofte påvirket. Ved type C blir ofte både leveren, lungene og hjernen rammet. Sykdommen er fremadskridende (5). Type A er kjent for å være den alvorligste formen og det sees lite eller ingen enzymaktivitet. Ved type B er det noe mer enzymaktivitet (4;5).

Samlet sett er Niemann-Picks sykdom svært sjelden. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent. Det er estimert at tilstanden (Niemann-Picks type B) rammer færre enn 0,04 av 10 000 mennesker i EU (2).

Dagens behandling

Det finnes ingen kurativ behandling for sur sfingomyelinasemangel og heller ingen nasjonalt handlingsprogram. Dagens behandling tar sikte på god oppfølging, å lindre symptomer når disse oppstår og å sørge for et godt støtteapparat tilpasset den enkelte pasient (5).

Virkningsmekanisme	Olipudase alfa er en rekombinant human sur sfingomyelinase enzymerstatningsterapi. Det tenkes at aktiviteten til enzymet kan forhindre eller lindre akkumulering av sfingomyelin ved å bryte ned fettstoff fra lever, lunge og andre viscerale vev (2).
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	Olipudase alfa til behandling av sur sfingomyelinasemangel (Niemann-Picks sykdom) hos barn og voksne (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥18 år) med sur sfingomyelinaseangel (Niemann-Pick sykdom type B) (estimert n = 36)	Olipudase alfa	Placebo	Primære utfallsmål: prosentvis endring i miltvolum, prosentvis endring i diffusjonskapasitet i lungene for karbonmonoksid Sekundære utfallsmål: sikkerhet, prosentvis endring i levervolum, endring i fatigue og smerte, ++	NCT02004691 Fase II/III ASCEND-studie	Studien pågår, estimeres avsluttet oktober 2023. Noen resultater foreligger her .
Pasienter (<18 år) med sur sfingomyelinaseangel (n = 20)	Olipudase alfa	Ingen	Primære utfallsmål: flere utfallsmål for å måle sikkerhet Sekundære utfallsmål: plasmakonsentrasjoner av olipudase alfa, ++	NCT02292654 Fase I/II, dose-eskaleringsstudie ASCEND-Peds-studie	Avsluttet. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Olipudase alfa [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [publisert januar 2016; lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: [Olipudase alfa – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice](#)
2. EU/3/01/056: Orphan designation for the treatment of Niemann-Pick disease [nettdokument]. European Medicines Agency. [publisert desember 2016; lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301056>
3. Positive topline results demonstrated by olipudase alfa, first and only investigational therapy in late-stage development for acid sphingomyelinase deficiency [nettdokument]. Sanofi. [publisert januar 2020; lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.news.sanofi.us/2020-01-30-Positive-topline-results-demonstrated-by-olipudase-alfa-first-and-only-investigational-therapy-in-late-stage-development-for-acid-sphingomyelinase-deficiency>
4. Niemann-Pick disease type B [nettdokument]. National Center for Advancing Translational Sciences, Genetic and Rare Diseases Information Center. [lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: [Niemann-Pick disease type B | Genetic and Rare Diseases Information Center \(GARD\) – an NCATS Program \(nih.gov\)](#)
5. Medisinsk beskrivelse av Niemann-Picks sykdom. FRAMBU kompetansesenter for sjeldne diagnoser. [oppdatert april 2018; lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: [Medisinsk beskrivelse av Niemann-Picks sykdom - Frambu](#)
6. Olipudase alfa for treating Niemann-Pick disease types A and B [ID3913]
Awaiting development [GID-TA10788] [nettdokument]. National Institute for Health and Care Excellence. [lest 31.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10788>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_039 Olipudase alfa til behandling av sur sfingomyelinasemangel (også kjent som Niemann-Picks sykdom) hos barn og voksne	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har kun erfaring med Niemann-Picks sykdom type C; ikke type A og B.
Er det klinisk behov for metoden?	Medikamentet er ennå ikke godkjent av FDA eller EMA, og det er kun utført studier type I og II. Ut fra tilgjengelig informasjon ser vi ikke behov for metoden. Vi ser ikke behov for metoden.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Nei
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Se over.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Etter vår mening, nei.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Vet ikke om noen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingrid B. Helland Sean Wallace	Overlege dr med	Barneavd for nevrofag Rikshospitalet, OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_039

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny orphan drug, plasseres hos RHF-ene

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Mozunetuzumab til behandling av tilbakevennende eller refraktært follikulærlymfom (FL) hos voksne pasienter

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01 Virkestoffnavn: Mosunetuzumab Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche Norge AS (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfekreft eller lymfom er den vanligste gruppen av hematologiske kreftformer og oppstår i kroppens lymfeceller. Non-Hodgkins lymfomer (NHL) er den største undergruppen og deles igjen inn i mer enn 25 forskjellige kreftsykdommer. NHL deles inn i to hovedgrupper – aggressive eller indolente. Blant indolente lymfomer utgjør follikulært lymfom om lag 60% av tilfellene og videre om lag 20% av alle NHL generelt. Ved diagnose har FL en median overlevelsestid på 20 år. Selv om stadium 1, 2 og 3A regnes som lite aggressive vil avansert stadium 3B FL opptre som et aggressivt lymfom, vokser hurtig og vil under et mikroskop se ut som andre aggressive lymfomtyper, som for eksempel diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) (3,4).

Av 100 000 personer vil ca 4 bli diagnostisert med follikulært lymfom. I Norge vil dette si at om lag 225 pasienter diagnostiseres årlig med denne diagnosen (5). Da sykdommen er saktevoksende og ofte ikke vil ha behov for behandling i tidlige stadier vil behandling være mest relevant for gruppen med viderekommen, aggressiv sykdom. Basert på tidligere metodevurderinger ble det i samsvar med svenske eksperter konkludert med at antallet FL-pasienter som mottar behandling vil være om lag 75 personer årlig (6).

Dagens behandling

Ved lite eller ingen symptomer venter man gjerne med oppstart av medisinsk behandling til pasienten er mer behandlingstrengende. Lokal sykdom behandles med stråleterapi med kurativt siktemål.

Førstelinjebehandling ved utbredt sykdom er enten rituximab (R) monoterapi eller R + kjemoterapi (bendamustin, CHOP eller COP). Utvalgte pasienter behandles med R vedlikeholdsbehandling i 2 år der en forlenget remisjon er viktig. For eldre pasienter er behandling med klorambucil et godt alternativ (3).

Ved residiv vil det være mange behandlingsmuligheter, og det vurderes tidlig om pasienten kan inngå i pågående kliniske studier. For pasienter med god respons på R-kjemo i 1-linje anbefales det å rebehandle med enten R-CHOP eller R-Benda etterfulgt av vedlikehold i 2 år. Ved langvarig remisjon etter R-monoterapi i 1-linje kan behandlingen gjentas. For rituximab-refraktære pasienter anbefales behandling med obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin eller CHOP, etterfulgt av obinutuzumab vedlikehold i 2 år (3).

Zevalin og idelalisib er også godkjente behandlinger for pasienter med residiv i senere behandlingslinjer.

For pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand etter 2 eller senere residiv kan høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) være aktuelt. Utvalgte pasienter kan også vurderes for behandling med allogen stamcelletransplantasjon (3).

Virkningsmekanisme

Mosunetuzumab er et full-lengde, humanisert anti-CD20/CD3 bispesifikt antistoff. Mosunetuzumab binder spesifikt til CD20 reseptorer på B-celler og til CD3 reseptorer på T celler. Den samtidige bindingen fører til at det dannes en immunologisk synapse mellom B-cellen og T-cellen. Dette fører til at pasientenes egne T-celler aktiveres til å angripe og drepe B-cellene.

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Mosunetuzumab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase I/II klinisk studie. Flere fase III-studier er i oppstartsfasen

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner, 18 år og oppover. n = 90 (FL kohort) ECOG 0 eller 1 CD20-positiv hematologisk kreftform med minst ett tilbakefall. Tilstrekkelig lever-, hematologisk- og nyrefunksjon	Mozenutuzumab dose-eskalering gitt ved infusjon som single agent eller i kombinasjon med atezolizumab	N/A	Primære utfallsmål: MTD – maksimum tolerert dose Andel pasienter med alvorlige bivirkninger Serum-konsentrasjon av legemiddel Andel med CRR Sekundære utfallsmål: Varighet PFS OS QALY assessment ORR	NCT02500407	Estimert avsluttet: 15. november 2023. Foreløpige resultater er publisert av Budde et al 2021 .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Ingen relevante identifisert for metoden. - Det foreligger tre norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff, se Nye metoder ID2014_020 , ID2021_050 og ID2021_141 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår vurdering av metoden i regi av NICE (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel. https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10816 https://www.sps.nhs.uk/medicines/mosunetuzumab/

4. Referanser

1. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 24-27 January 2022. Tilgjengelig på: [Draft CHMP Agenda 24-27 January 2022 \(europa.eu\)](#)
2. Mosunetuzumab. Specialist Pharmacy Service. Tilgjengelig på: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/mosunetuzumab/>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer
Kobling: [PDF](#)
4. [Kreftlex: Non-Hodgkin lymfom](#)
5. [Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter](#)
6. Statens Legemiddelverk 2015: Hurtig metodevurdering Idealisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom.
Tilgjengelig på: [Zydelig FL 2015.pdf \(legemiddelverket.no\)](#)
7. Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (ID3931) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10816). [oppdatert 08.12.2021; lest 10.01.2022].
Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10816/documents>
8. Budde L E et al: Single-Agent Mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. Journal of Clinical Oncology 2021, tilgjengelig online Dec16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914545/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Saksnummer 060-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Orphan drug designation.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske.
- Mosunetuzumab er et CD20/CD3 bispesifikt antistoff. Mosunetuzumab binder spesifikt til CD20 reseptorer på B-celler og til CD3 reseptorer på T celler. Den samtidige bindingen fører til at det dannes en immunologisk synapse mellom B-cellen og T-cellen. Dette fører til at pasientenes egne T-celler aktiveres til å angripe og drepe B-cellene.
- Om lag 225 pasienter diagnostiseres årlig i Norge med follikulært lymfom. Det anslås at rundt 75 pasienter mottar behandling årlig.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase I/II klinisk studie (estimert avsluttet nov. 2023, foreløpige resultater publisert). Flere fase III-studier er i oppstartsfasen
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma

- Innspill fra Roche.
- Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse er ifølge firma juni 2022.
- Firma foreslår «a conditional reimbursement based on a simplified assessment (Path D)»
- En fase III-studie er under oppstart og vil snart starte rekruttering av pasienter (Mosunetuzumab monoterapi vs. PI3Ki (Idelalisib) i 3L+ follikulært lymfom, MO43679).
- Firma planlegger å gjøre en kost-nytte-analyse basert på denne randomiserte studien med lenger oppfølging, en relevant komparator og flere pasienter.
- Fase I/II-studien som foreligger nå, vil ifølge3 firma trolig ikke være tilstrekkelig for en CUA (løp C).
- Firma viser til erfaring med entrektinib (Rozlytrek) (midlertidig innføring, [ID2019 119](#) og forenklet metodevurdering basert på fase I-data, [ID2019 115](#)).

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill ettersendt, referert muntlig i møtet (innspillet vedlagt sakspapirene).

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø 1: Bør prioriteres for metodevurdering. Grunnleggende nytt behandlingsprinsipp som aktiverer T-celler analogt med CAR-T og Immunoterapi for øvrig. Behandlingen er enkel å administrere og kan i hovedsak foregå poliklinisk. Aktuelt for kjemorefraktære pasienter og for pasienter som ikke er egnet for kjemoterapi (f.eks eldre). Bør være tilstrekkelig dokumentasjon for

NYE METODER

metodevurdering. Behandlingsalternativer avhenger av hva som er gitt før. Hvis vi forutsetter at pasienten er refraktær både for kjemo og for anti-CD20 er det få alternativer. Andre forhold: enklere å håndtere enn CAR-T.

Innspill fra fagmiljø 2: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Det foreligger tilstrekkelig kunnskap. CAR-T kan bli en konkurrent.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Handlingsprogram for maligne lymfomer, sist utgitt 10.12.2021. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ny orphan drug, plasseres hos RHF-ene.

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_040
Metodens tittel:	Behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lutz Westermann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lutz.westermann@roche.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Roche suggests a conditional reimbursement based on a simplified assessment (Path D) for the use of Mosunetuzumab in 3L+ FL. Please refer to the comments and rationale in section 10.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: No.
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: N/A
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

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

I Norge blir rundt 225 personer diagnostisert med follikulært lymfom hvert år og median debutalder er rundt 60 år (ref. Kvalitetsregisterert, Handlingsprogrammet 2021).

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

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2021 (ref. Handlingsprogrammet 2021). Behandlingsvalg kan variere, og alder, klinikk, FLIPI-score og evt. senere behandlingslinjer vurderes før oppstart av behandling.

Ved lite eller ingen symptomer venter man gjerne med oppstart av medisinsk behandling til pasienten er mer behandlingstrengende. Lokal sykdom behandles med stråleterapi med kurativt siktemål.

Førstelinjebehandling ved utbredt sykdom er enten rituximab (R) monoterapi eller R + kjemoterapi (bendamustin, CHOP eller COP). Utvalgte pasienter behandles med R vedlikeholdsbehandling i 2 år der en forlenget remisjon er viktig. For eldre pasienter er behandling med klorambucil et godt alternativ.

Ved residiv vil det være mange behandlingsmuligheter, og det vurderes tidlig om pasienten kan inngå i pågående kliniske studier. For pasienter med god respons på R-kjemo i 1-linje anbefales det å rebehandle med enten R-CHOP eller R-Benda etterfulgt av vedlikehold i 2 år. Ved langvarig remisjon etter R-monoterapi i 1-linje kan behandlingen gjentas. For rituximab-refraktære pasienter anbefales behandling med obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin eller CHOP, etterfulgt av obinutuzumab vedlikehold i 2 år.

Zevalin og Idelalisib er også godkjente behandlinger for pasienter med residiv i senere behandlingslinjer.

For pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand etter 2 eller senere residiv kan høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) være aktuelt. Utvalgte pasienter kan også vurderes for behandling med allogen stamcelletransplantasjon

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

Follikulært lymfom (grad 1,2 og 3A) er en ikke-kurativ, indolent type lymfekreft som utgjør omtrent 20% av alle Non-Hodgkins lymfomer (NHL). Median overlevelse fra diagnosetidspunkt er mellom 15-20 år (ref. kliniske eksperter, Handlingsprogrammet). Til tross for at follikulært lymfom (FL) karakteriseres som indolent, er FL en heterogen sykdom hvor subgrupper av pasienter også kan ha et mer aggressivt forløp og med kortere respons på behandling (Casulo et al. 2015). Nordiske langtidsdata har vist at overlevelseshastighet etter 10 år var på 59% for FL-pasienter med tilbakefall innen 24 måneder etter førstelinjebehandling versus 91% for pasienter som responderte. For pasienter som ikke hadde noen respons til førstelinjebehandlingen var 10 års OS-rate på kun 56% (Lockmer et al. 2018).

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Mosunetuzumab is currently in the approval process, with approval expected in June 2022

10. Andre kommentarer

Roche is presented with the opportunity to file for reimbursement with positive Phase I/II trial data (GO29781), with market authorization expected in June 2022.

A Phase 3 trial with Mosunetuzumab monotherapy vs PI3Ki (Idelalisib) in 3L+ Follicular Lymphoma (MO43679) will soon start recruiting the first patients and is expected to read out in the following years. Roche expects this trial to provide more reliable data from a randomized trial setting, with much longer follow-up and higher number of patients compared against a relevant comparator. Hence, Roche plans to conduct a cost-utility analysis (CUA) based on this Phase 3 study.

Limited by the Phase I/II single arm nature of the GO29781-trial, Roche believes that the amount of data currently available is insufficient to meet the criteria of a CUA (Path C) according to the requirements and praxis by the Norwegian Medicine Agency (NOMA). Due to the low number of patients and the non-randomization, outcomes are likely to be uncertain and therefore do not provide a solid enough foundation for the modelling of expected longer term costs and effects according to the standards of NOMA. Based on Roche's latest experience with Rozlytrek for treatment of NTRK+ cancer (ID2019_119), the

CUA based on non-randomization data was not accepted by NOMA, despite limitations caused by personalized treatment in a very small population. Nevertheless, this case also showed that it was possible to substantiate that the prioritization criteria in Norway are fulfilled, and come to a conditional/temporary agreement even without an CUA and ICER.

Previous examples with similarly limited data from a pivotal Phase 1 trial (ID2019_115) have shown that a simplified assessment would save resources and time on both the manufacturers and NOMA's side.

A simplified assessment and Path D represents to Roche the best alternative in the light of current data availability, followed by a price negotiation and conditional/temporary reimbursement until a CUA based on the Phase III data can be provided.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Lutz Westermann works for Roche Norge AS full time and sends this input on behalf of the company.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke brukt det aktuelle medikamentet i klinikk eller forskning. Uttalelsen blir derfor basert på resultat av kliniske studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Pasienter med follikulære lymfomer lever i snitt rundt 20 år med dagens behandling. Gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er 60-65 år. D.v.s. at vi behandler mange yngre pasienter der sykdommen i mange tilfeller vil være livsbegrensende. Noen pasienter har et mer aggressivt forløp med kjemorefraktær sykdom og raske residiv. Således har vi behov for nye behandlingsmuligheter, spesielt kjemoterapifrie, og bifasiske antistoffer er et svært lovende og attraktivt alternativ.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ingen erfaring med denne metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Som nevnt over er det flere pasienter med FL som har dårligere eller mer kortvarig effekt av kjemoterapi enn forventet. Vi har også pasienter som ikke tåler kjemoterapi grunnet komorbiditeter eller dårlig beinmargstoleranse. Spesielt i disse tilfellene mangler vi gode alternativer. At lenalidomide nå er godkjent for aktuelle indikasjon er et stort fremskritt, men vi har bruk for flere medikamenter for denne pasientgruppen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Budde et al. publiserte i november 2021 et fase I studie der 68 av inkluderte pasienter hadde follikulært lymfom. Pasientene hadde i snitt mottatt 3 tidligere linjer med behandling, en høy andel var rituximab refraktær og nesten halvparten var definert som POD24 (altså residiv innen 2 år av 1. linjes behandling, en gruppe med betydelig dårligere prognose). Altså dreide det seg om en tungt behandlet, høyrisiko gruppe. Nesten halvparten (48%) oppnådde CR og totalt 66% responderte på behandling. For pasienter som mottok høyest

	dose med mosunetuzumab var ORR: 75% og CR: 65%. Mediant fikk pasienter som responderte på behandling 17 mnd uten progresjon av sin sykdom (lenger dersom CR). Responser for høyrisiko pasientene var lik på resten av gruppen, slik at dette er et lovende alternativ for kjemoterapi refraktære pasienter. Behandlingen hadde få CRS og nevrologiske bivirkninger, og de var alle lavgradige. Resultatene fra dette studiet er svært lovende, men det er selvfølgelig ønskelig med flere studier for å bekrefte funn.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For denne pasientgruppen har vi flere kjemoterapiregimer i tillegg til CD-20 antistoffer. Idelalisib er godkjent, men er erfaringsmessig beheftete med en god del bivirkninger. Det nyeste medikamentet som er godkjent er lenalidomide, hvilket er et kjærkomment alternativ til kjemoterapi. Hvordan effekt av lenalidomide + rituximab (som er det aktuelle regimet) vil være sammenlignet med mosunetuzumab er vanskelig å si da pasientgruppene i studiene er svært forskjellige. Det vil være interessant å se fremtidige studier der mosunetuzumab sammenlignes mot andre alternativer og der mosunetuzumab kombineres med andre medikamenter (f. eks. lenalidomide).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Renate Berget Galleberg	Overlege	Kreftavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering mottatt etter frist men anbefales. Ettersendes til sekr.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode LM022_2022 Mozunetuzumab til behandling av tilbakevennende eller refraktært folliulært lymfom hos voksen	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskningserfaring med annet bispesifikt antistoff på samme indikasjon
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Godt tolerert. God effekt
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Grunnleggende nytt behandlingsprinsipp som aktiverer T-celler analogt med CAR-T og Immunterapi for øvrig. Behandlingen er enkel å administrere og kan i hovedsak foregå poliklinisk. Aktuelt for kjemorefraktære pasienter og for pasienter som ikke er egnet for kjemoterapi (f.eks eldre)
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kanskje sparsomt, men ut fra klasse-effekten burde det være nok
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Avhengig av hva som er gitt tidligere. Hvis vi forutsetter at pasienten er refraktær både for kjemo og for anti-CD20 er det få alternativer. CAR-T? Allo-Tx? Zydelig? Lenalid
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Lett å håndtere. Enklere enn CAR-T

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Østenstad	Overlege	Radiumhospitalet, OUS
Marianne Brodtkorb	Overlege	Radiumhospitalet, OUS

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_xxx: <i>tittel</i> LM022_2022 Mosunetuzumab til refraktært follikulært lymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ASH-møtet 2021 og publikasjoner
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen praktisk erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	CAR T-celleterapi kan bli konkurrent
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Arne Kolstad	Overlege/professor	Sykehuset Innlandet

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_040

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for maligne lymfomer, sist utgitt 10.12.2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny orphan drug, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 061-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum har 21.11.2021 besluttet å ikke innføre legemiddelet til [ID2021_006](#) (pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer).
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat og inngår i legemiddelklassen målrettet HER2-rettet behandling.
- I handlingsprogrammet er anbefalt systemisk behandling for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft et taxan + trastuzumab + pertuzumab i første linje. Etter førstelinjebehandling bør det primært benyttes trastuzumab emtansin (Kadcyla).
- I 2019 var det om lag 500 nye tilfeller av HER2-positiv brystkreft i Norge.
- Identifisert en fase III-studie som forventes avsluttet i april 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Endelige resultater fra fase 3 studien DESTINYBreast03 forventes publisert i 2022. Dette er en multisenter randomisert studie som sammenligner effekt og tolerabilitet av Trastuzumabderukstekan og T-DM1 i 2. linje behandling (etter progresjon på Trastuzumab/Taxan) av pasienter med HER2 positiv metastatisk sykdom. Første resultater ble presentert på ESMO2021 og viste svært stor forskjell i progresjonsfri overlevelse i favør av trastuzumabderuxtecan (HR 0.28 95%, CI 0.22-0.37) med median progresjonsfri overlevelse som ennå ikke er nådd. Senere ble resultater fra en subgruppeanalyse av pasienter med CNS metastaser presentert på SABCS2021. Median progresjonsfri overlevelse ved bruk av trastuzumab-deruxtecan var 15 mnd mot 3 mnd med T-DM1. Tilstrekkelig kunnskap til vurdering forventes å foreligge i løpet kort tid. Medikamentet har vist svært overbevisende effekt i behandling av denne pasientgruppen, også hos pasienter med CNS metastaser som tradisjonelt er lite tilgjengelige for systembehandling.

Primært anbefales i dag bruk av T-DM1 i 2. linje behandling av denne pasientgruppen.

Bruk av trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i 2. linje, etter progresjon på 1. linjes behandling (trastuzumab i kombinasjon med første linjes kjemoterapi) gir også mulighet for klinisk nytteeffekt.

Andre forhold: Man har tidligere ikke sett forbedring av progresjonsfri overlevelse i denne størrelsesorden i denne pasientpopulasjonen. Spesielt er effekten av medikamentet i behandling av pasienter med CNS metastaser overbevisende.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden. Har nylig startet en studie med metoden (i en selektert populasjon). Bør prioriteres for metodevurdering, bør gjennomføres meget raskt. Medikamentet har vist frapperende gode resultater sammenlignet med dagens standard i 2. linje ved metastatisk brystkreft. NBCG har allerede medisinsk faglig vurdert dette medikamentet som noe vi anbefaler ved tilgjengelighet. Etablerte alternativer kan ikke sidestilles i effekt. Metodevurdering av Enhertu ble i 2021 gjennomført basert på en enarmet studie (DESTINYbreast01), hvor medikamentet dessverre ikke ble godkjent tross meget langvarige progresjonsfri overlevelse etter mange linjer med behandling for metastatisk HER2 positiv brystkreft. Resultatene fra DESTINYbreast03, som har sammenlignet Enhertu med Kadcyla (som i dag er standardbehandling), er så gode at metodevurderingen må gjøres raskt. Hazardratio for progresjonsfri overlevelse var som følger: HR 0.28 (95% CI 0.22-0.37).

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (22.10.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.12.2020. Ingen endring.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft hos pasienter som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC41 Virkestoffnavn: trastuzumabderukstekan Handelsnavn: Enhertu Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Primært inoperabel brystkreft omtales som lokalavansert brystkreft. Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreft-sykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (cN2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser. Metastatisk kreft er kreft fra den opprinnelige svulsten som har spredt seg til andre deler av kroppen via blod og/eller lymfesystem. Lokalavansert brystkreft har en betraktelig bedre prognose enn brystkreft hvor fjernspredning er påvist (2).

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som uttrykkes i noen kreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk (2).

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. I 2020 var det 3 424 nye tilfeller av brystkreft, som er en nedgang sammenlignet med året før, grunnet forsinkelser i Mammografiprogrammet forårsaket av covid-29 (3). I henhold til Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft, var 13 % av tilfellene HER2-positive i 2019, dette tilsvarer i underkant av 500 pasienter (4).

Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2021 (2). Det er ulike måter å behandle brystkreft på, og alle behandlingsformer og kombinasjoner av disse vurderes i hvert enkelt tilfelle. Aktuelle behandlingsformer er kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling med kjemoterapeutika, hormonbehandling og/eller målrettede legemidler (for eksempel mot HER2-positiv kreft). Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkrefts sykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. I handlingsprogrammet er anbefalt systemisk behandling for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft et taxan + trastuzumab + pertuzumab i første linje. Etter førstelinjebehandling bør det primært benyttes trastuzumab emtansin (Kadcyla) (2).

Trastuzumabderukstekan inngår i legemiddelklassen målrettet HER2-rettet behandling.

Virkningsmekanisme

Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Trastuzumab er et humanisert anti-HER2 IgG1. Derukstekan (DXd) er en topoisomerase I-hemmer festet til trastuzumab ved hjelp av en spaltbar kobling. Etter binding til HER2 på tumorceller gjennomgår trastuzumabderukstekan intracellulær spalting av koblingen, utført av lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellmembranet og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Trastuzumabderukstekan er fra tidligere godkjent til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (5).

Mulig indikasjon

Indikasjonsutvidelsen vil trolig omfatte trastuzumabderukstekan som monoterapi til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft tidligere behandlet med trastuzumab + taksan (estimert n = 500)	Intravenøs administrering av 100 mg/5 ml trastuzumabderukstekan	Trastuzumabemtansin administrert og dosert ifølge preparatomtale	<u>Primærutfallsmål:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) opp til 43 måneder fra studiestart <u>Relevant sekundærutfallsmål:</u> Totaloverlevelse (OS) opp til 59 måneder fra baseline	NCT03529110 , DESTINYBreast03 Fase III	Studien pågår. Forventes avsluttet april 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Samme metode er vurdert/bestilt for andre indikasjoner, se NyeMetoder ID2021_006/ID2022_007 . Det foreligger andre metoder som er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2013_002 , ID2013_007 , ID2013_004 , ID2013_009 , ID2017_034 , ID2019_053 og ID2020_067 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Trastuzumab deruxtecan. Specialist Pharmacy Service, SPS. [oppdatert januar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trastuzumab-deruxtecan/>
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje (IS-2945). [Oppdatert: 14. august 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
3. Brystkreft. Kreftregisteret. [oppdatert 21. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>
4. Årsrapport 2019 Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>
5. Preparatomtale Enhertu. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_no.pdf
6. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after trastuzumab or a taxane (ID3909) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10804). [oppdatert 02.11.2021; lest 13.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10804/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Som medlem av styringsgruppen i NBCG og fagansvarlig for brystkreft ved Stavanger Universitetssykehus er jeg godt kjent med bruk av Trastuzumabderukstekan i behandling av HER2 positiv metastatisk brystkreft.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har, benyttet medikamentet i behandling av en pasient med utbredt spredning fra brystkreft etter progresjon på 2. linje behandling med T-DM1, dvs behandling gitt som 3. linje, altså i tråd med foreliggende godkjenning. Pasienten responderer svært godt på behandlingen med Trastuzumabderukstekan og har ikke hatt alvorlige bivirkninger av noe slag. Behandlingen gjør at pasient er i stand til å arbeide deltid.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Endelige resultater fra fase 3 studien DESTINYBreast03 forventes publisert i 2022. Dette er en multisenter randomisert studie som sammenligner effekt og tolerabilitet av Trastuzumabderukstekan og T-DM1 i 2. linje behandling (etter progresjon på Trastuzumab/Taxan) av pasienter med HER2 positiv metastatisk sykdom. Første resultater ble presentert på ESMO2021 og viste svært stor forskjell i progresjonsfri overlevelse i favør av trastuzumab deruxtecan (HR 0.28 95%, CI 0.22-0.37) med median progresjonsfri overlevelse som ennå ikke er nådd. Senere ble resultater fra en subgruppeanalyse av pasienter med CNS metastaser presentert på SABCS2021. Median progresjonsfri overlevelse ved bruk

	av trastuzumab-deruxtecan var 15 mnd mot 3 mnd med T-DM1.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Tilstrekkelig kunnskap til å vurdere innføring av trastuzumab-deruxtecan i 2. linje behandling av pasienter med HER2 positiv metastatisk sykdom forventes å foreligge i løpet av meget kort tid. Medikamentet har vist svært overbevisende effekt i behandling av denne pasientgruppen, også hos pasienter med CNS metastaser som tradisjonelt er lite tilgjengelige for systembehandling.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Primært anbefales i dag bruk av T-DM1 i 2. linje behandling av denne pasientgruppen. Bruk av trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i 2. linje, etter progresjon på 1. linjes behandling (trastuzumab i kombinasjon med første linjes kjemoterapi) gir også mulighet for klinisk nytteeffekt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Man har tidligere ikke sett forbedring av progresjonsfri overlevelse i denne størrelsesorden i denne pasientpopulasjonen. Spesielt er effekten av medikamentet i behandling av pasienter med CNS metastaser overbevisende.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingvil Mjaaland	Seksjonsoverlege	Avdeling for Blod- og Kreftsykdommer Stavanger universitetssykehus Helse Stavanger HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

<i>Metode ID2022_041: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fra forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Forskningserfaring. I tillegg har vi nylig oppstartet en studie med metoden (i en selektert populasjon).
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, Dette er en svært viktig metodevurdering som bør gjennomføres MEGET RASKT. Medikamentet har vist frapperende gode resultater sammenlignet med dagens standard i 2. linje ved metastatisk brystkreft. NBCG har allerede medisinsk faglig vurdert dette medikamentet som noe vi anbefaler ved tilgjengelighet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen som kan sidestilles i effekt
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Metodevurdering av Enhertu ble i 2021 gjennomført basert på en enarmet studie (DESTINYbreast01), hvor medikamentet dessverre ikke ble godkjent tross meget langvarige progresjonsfri overlevelse etter mange linjer med behandling for metastatisk HER2 positiv brystkreft. Resultatene fra DESTINYbreast03, som har sammenlignet Enhertu med Kadcyla (som i dag er standardbehandling), er så gode at metodevurderingen <u>må</u> gjøres raskt. Hazardratio for progresjonsfri overlevelse var som følger: HR 0.28 (95% CI 0.22-0.37).

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Naume	Overlege/professor II (fagansvarlig medikamentell behandling brystkreft)	OUS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_041

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (22.10.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2020..... NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 062-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_042 Tabelecleucel til behandling av Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjons lymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation. Avansert terapi.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske.
- Allogen T-celle immunterapi: Tabelecleucel er laget av T-celler som samles opp fra blodet til friske donorer og eksponeres for EBV-antigener slik at de er i stand til å bekjempe EBV. Disse cellene utvides og lagres for fremtidig bruk i tilpassede pasienter med EBV-PTLD, som får produktet som en infusjon. Tabelecleucel finner cellene som uttrykker EBV og dreper dem.
- Post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (PTLD) er en lymfoid proliferasjon eller et lymfom som utvikles som en konsekvens av immunsuppresjon hos en pasient som er transplantert med et solid organ eller benmarg. Epstein-Barr virus påvises hos ca. 90% av pasientene og er sammen med immunsuppressiv behandling hovedårsakene til PTLD. Hos ca. 60 % av pasientene er tilstanden dødelig, dels fordi behandlingsrelatert mortalitet er høy.
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2021.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Folkehelseinstituttet har kommentert i varselet at det er uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode.
- Identifisert to fase III-studier uten kontrollgruppe. En forventet avsluttet i 2027 og en avsluttet i 2021.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale handlingsprogrammer/retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Ny orphan drug, avansert genterapi, plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Tabelekleucel til behandling av Epstein-Barr virus-positive post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: -

Virkestoffnavn:
tabelekleucel

Handelsnavn: -

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
dispersjon

MT-søker/innehaver: Atara
Biotherapeutics Ireland
Limited (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

- ☐ Vaksine
☒ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krevet tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (PTLD) er en lymfoid proliferasjon eller et lymfom som utvikles som en konsekvens av immunsuppresjon hos en pasient som er transplantert med et solid organ eller benmarg. Histologien karakteriseres delvis av en proliferasjon av polymorfe B-celler (så som immunoblaster, plasmablaster og plasmaceller), oftest monoklonale og Epstein-Barr virus (EBV) medierte. (3) EBV påvises hos ca. 90% av pasientene og er sammen med immunsuppressiv behandling hovedårsakene til PTLD. (4) Hos ca. 60 % av pasientene er tilstanden dødelig, dels fordi behandlingsrelatert mortalitet er høy. (3) Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2021. EBV-positive lesjoner, som opptrer tidlig, kan gå spontant tilbake ved å redusere intensiteten av den immunosuppressive behandlingen. Ved manglende effekt anbefaler nasjonale retningslinjer behandlingen av de polymorfe subtyper med rituximab monoterapi. Ved mer veldefinerte lymfomtyper vil behandlingen bestå av rituximab monoterapi og ved behandlingssvikt består behandlingen av rituximab i kombinasjon med CHOP (cyklofosamid, vinkristin, doksorubicin, prednisolon). (3)

Virkningsmekanisme

Tabelecleucel er laget av T-celler som samles opp fra blodet til friske donorer og eksponeres for EBV-antigener slik at de er i stand til å bekjempe EBV. Disse cellene utvides og lagres for fremtidig bruk i tilpassede pasienter med EBV-PTLD, som får produktet som en infusjon. Tabelecleucel finner cellene som uttrykker EBV og dreper dem. (4)

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke relevant.

Mulig indikasjon

Behandling av Epstein-Barr virus-positive post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD) (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie uten kontrollgruppe.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med EBV+ PTLD (Estimert n = 66)	Tabelecleucel 2 x 10 ⁶ celler/kg i.v. på dag 1, 8, 15, og 35	Ingen	Primært: Objektiv responsrate (ORR) Sekundære: totaloverlevelse (OS), responsvarighet (DOR)	NCT03394365 Fase III	Estimeres avsluttet juni 2027
Pasienter med EBV+ PTLD (n=8)	Tabelecleucel 2 x 10 ⁶ celler/kg i.v. på dag 1, 8, 15, og 35	Ingen	Primært: Objektiv responsrate (ORR) Sekundære: totaloverlevelse (OS), responsvarighet (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), bivirkninger	NCT03392142 Fase III	Avsluttet februar 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 4).

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 13-16 December 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-13-16-december-2021-meeting_en.pdf
- (2) Tabelecleucel [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert desember 2021; lest 05.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tabelecleucel/>
- (3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-3025.
- (4) [Tabelecleucel for Epstein-Barr Virus-associated lymphoproliferative disease following solid organ transplant](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Evidence Briefing NIHRIO ID: 24102.
- (5) Tabelecleucel for treating post-transplant lymphoproliferative disorder caused by the Epstein-Barr virus (ID1203) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10204). [oppdatert 13.12.2021; lest 05.01.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10204>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.02.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_042

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny orphan drug, avansert genterapi, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 063-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_043 Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma til voksne og barn over 12 år (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Humant monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til TSLP (Thymic stromal lymphopoietin). TSLP er et epitelialt cytokin, som er kritisk i initiering og opprettholdelse av luftveisinflammasjoner. Blokkering av TSLP kan hindre frigjøring av inflammatoriske cytokiner fra immunceller, og derved forhindre forverring av astma.
- Foreligger tre publiserte studier.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA) for allergisk astma og en forenklet vurdering (uten kostnadseffektivitet) for eosinofil astma.

Innspill fra firma

- Som oppgitt i metodevarselet er mulig indikasjon for tezepelumab «Som tillegg til vedlikeholdsbehandling til voksne og ungdom 12 år og eldre ved alvorlig astma».
- Det er foreslått to metodevurderinger (punkt 1.7 i metodevarselet):
 - CUA for allergisk astma
 - Forenklet vurdering for eosinofil astma
- Både den mulige indikasjonen og dokumentasjonsgrunnlaget for tezepelumab er bredere enn de to subgruppene som det er foreslått en vurdering for i metodevarselet, da tezepelumab også har vist effekt hos pasienter med alvorlig T2 lav astma.
- Det er forventet at MT indikasjon for tezepelumab vil omfatte pasienter med alvorlig T2 lav astma.
- Alvorlig astma omfatter flere ulike fenotyper og endotyper, der i blant T2-høy inflammasjon med forhøyde T2 biomarkører. I tillegg vil pasienter med kjent historie av allergi kunne ha ukontrollert alvorlig astma. Det finnes også en mindre gruppe pasienter som har en ukontrollert astma uten nødvendigvis å ha høye verdier av T2 -høy inflammasjons-biomarkører. Disse pasientene kan benevnes å ha T2-lav inflammasjon. En del av disse pasientene kan også ha et alvorlig forløp på tross av at de står på standard behandling.
- Pasienter med alvorlig T2 lav astma har et begrenset behandlingstilbud per i dag, så det vil være viktig for de som ikke kommer i mål med dagens behandling, å ha tilbud om nye effektive behandlingsalternativer for tilstanden.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill om at bør prioriteres for metodevurdering. Det ser ut som den kan ha effekt på grupper av astmapasienter med alvorlig sykdom som nå ikke har effektiv behandling. Det foreligger tilstrekkelig kunnskap til å gjøre en metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill ettersendt, referert muntlig i møtet (innspillet vedlagt sakspapirene).

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, de fleste alternativene plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma til voksne og barn over 12 år

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: R03DX
Virkestoffnavn:
tezepelumab
Handelsnavn: -
Legemiddelform:
injeksjonsvæske,
oppløsning
MT-søker/innehaver:
AstraZeneca AB (3)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Lunge- og luftveissykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

- CUA for allergisk astma
- Forenklet vurdering for eosinofil astma

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Kostnadseffektivitet ved CUA for allergisk astma, men ikke ved forenklet vurdering for eosinofil astma

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Astma er en kronisk sykdom som gir episoder med pustevansker. Typiske symptomer er tung pust, hoste, piping i brystet og tetthet i brystet. Plagene varierer over tid og i forhold til alvorlighetsgrad. Ved astma foreligger oftest en kronisk betennelse i luftveiene. Tungpustheten skyldes først og fremst sammentrekning av den glatte muskulaturen i bronkiene, hevelse i luftveienes slimhinner og opphoping av slim (4). I norsk klinisk praksis brukes vanligvis termer som «vanskelig», «behandlingsrefraktær», eller «steroidresistent» astma når pasienten ikke oppnår symptomkontroll til tross for optimal behandling med konvensjonelle medikamenter (5). Forekomsten av astma økte i de fleste europeiske land i perioden 1950-2000, men har flatet ut de siste ti årene. Cirka ti prosent av den voksne befolkning mellom 18 og 44 år har astma (6). Omtrent 3,7 % av alle med astma defineres å ha alvorlig astma (5).

Dagens behandling

Inhalerte kortikosteroider er essensiell behandling for å oppnå astmakontroll. Ved utilstrekkelig effekt legges til korttidsvirkende beta₂agonister til inhalasjon for anfallsbehandling og eventuelt langtidsvirkende beta₂agonister til inhalasjon som forebyggende. Videre legges til peroral behandling ved behov: leukotrienantagonister. Ukontrollert alvorlig astma utredes og grupperes som T2-høy eller -lav. T2-høy kan igjen deles inn i allergisk predominant og eosinofil predominant eller overlappende. T2-høy astma kan behandles med biologiske legemidler:

Allergisk predominant astma behandles med anti IgE-behandling: omalizumab (Xolair) (under metodevurdering for blåreseptrefusjon). Eosinofil predominant astma behandles med anti IL5-behandling: mepolizumab (Nucala) eller benralizumab (Fasenra) eller dupilumab (Dupixent) (helseforetaksfinansiert, innført etter vedtak i Beslutningsforum: [ID2016_089](#), [ID2018_011](#), [ID2018_101](#)).

Virkningsmekanisme	Tezepelumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2λ) som bindes spesifikt til TSLP (Thymic stromal lymphopoietin). TSLP er et epitelialt cytokin, som er kritisk i initiering og opprettholdelse av luftveisinflammasjoner. Blokkering av TSLP kan hindre frigjøring av inflammatoriske cytokiner fra immunceller, og derved forhindre forverring av astma (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Som tillegg til vedlikeholdsbehandling til voksne og ungdom 12 år og eldre ved alvorlig astma.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (18-75 år) med astma som er utilstrekkelig kontrollert med standard behandlingsregime (n=550)	Tezepelumab sc injeksjon 280 mg hver 2. uke eller 210 mg hver 4. uke eller 70 mg hver 4. uke	Placebo sc injeksjon	Antall klinisk signifikante episoder med forverret astma i løpet av 52 uker behandling	NCT02054130 PATHWAY RCT, Fase 2b Randomisert 1:1:1:1	Publisert: Neang et al 2020 (8)
Pasienter (12-80 år) med astma som er utilstrekkelig kontrollert med inhalasjonssteroider (n=1061)	Tezepelumab sc injeksjon 210 mg hver 4. uke i 52 uker	Placebo sc injeksjon	Antall klinisk signifikante episoder med forverret astma i løpet av 52 uker behandling	NCT03347279 NAVIGATOR RCT, Fase 3 Randomisert 1:1	Publisert: Menzies-Gow et al 2021 (7)
Pasienter (18-80 år) med astma som er utilstrekkelig kontrollert med inhalasjonssteroider og minst 6 mnd. med perorale steroider (n=150)	Tezepelumab sc injeksjon 201 mg hver 4. uke i 48 uker	Placebo sc injeksjon	Kategorisert prosent reduksjon fra baseline i dose av peroralt steroid	NCT03406078 SOURCE RCT, Fase 3 Randomisert 1:1	Publisert: Wechsler et al 2020 (9)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre virkestoff som omfatter samme indikasjon er metodevurdert (for status se Nye metoder ID2016_089 , ID2018_011 , ID2018_101 , ID2016_055).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (10-12).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (3, 13).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. CHMP meeting 11.-14.October 2021, Agenda 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-october-2021-meeting_en.pdf.
2. AstraZeneca. Tezepelumab regulatory submission accepted and granted FDA priority review in the US for the treatment of patients with asthma: AstraZeneca; 2021 [Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/tezepelumab-granted-fda-priority-review-for-asthma.html>.
3. Specialist Pharmacy Service. Tezepelumab 2021 [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tezepelumab/>.
4. Norsk Helseinformatikk. Astma 2021 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/lunger-og-luftveier/astma/>.
5. Norsk forening for lungemedisin. Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne. 2019.
6. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Astma hos ungdom (>12 år) og voksen 2021. Available from: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/astma_ungdom_voksen.
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2021;384(19):1800-9.
8. Ly N, Zheng Y, Griffiths JM, van der Merwe R, Agoram B, Parnes JR, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Tezepelumab to Guide Phase 3 Dose Selection for Patients With Severe Asthma. J Clin Pharmacol. 2021;61(7):901-12.
9. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skarby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. Respir Res. 2020;21(1):264.
10. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Ritondo BL, Rogliani P, Chetta A. The Impact of Monoclonal Antibodies on Airway Smooth Muscle Contractility in Asthma: A Systematic Review. Biomedicines. 2021 Sep 21;9(9):1281.
11. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. [Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis](#). Respir Res. 2019 Aug 8;20(1):179.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Tezepelumab for treating severe asthma [ID3910]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10796/documents>
13. Tezepelumab for severe, uncontrolled asthma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 11732. Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/tezepelumab-for-severe-uncontrolled-asthma/>

5. Versjonslogg

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

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [for innsending](mailto:for_innsending).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_043
Metodens tittel:	Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Reidun Os Husteli
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	reidunos.husteli@astrazeneca.com / 90136775

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Som oppgitt i metodevarselet er mulig indikasjon for tezepelumab «Som tillegg til vedlikeholdsbehandling til voksne og ungdom 12 år og eldre ved alvorlig astma». Det er foreslått to metodevurderinger (punkt 1.7 i metodevarselet): • CUA for allergisk astma • Forenklet vurdering for eosinofil astma Både den mulige indikasjonen og dokumentasjonsgrunnlaget for tezepelumab er bredere enn de to subgruppene som det er foreslått en vurdering for under punkt 1.7 i metodevarselet, da tezepelumab også har vist effekt hos pasienter med alvorlig T2 lav astma. Det forventes også at indikasjonen vil inkludere pasienter med alvorlig T2 lav astma.

Tezepelumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG λ) som spesifikt binder seg til thymic stromal lymphopoietin (TSLP) og hindrer TSLP i å interagere med reseptorene sine. TSLP er et epitelt cytokin som produseres som respons på miljømessige og proinflammatoriske stimuli og aktiverer flere ulike celletyper og nedstrøms inflammasjonsveier. Evidens antyder at TSLP kan påvirke ulike nedstrøms signalveier og dermed potensielt mekanismer relatert til både T2-høy og T2-lav fenotype (ref 1-3).

Pasienter med alvorlig ukontrollert astma av typen T2-lav inflammasjon er en liten pasientgruppe med et udekket medisinsk behov. Pasientene har en sykdomsgrad som er definert som alvorlig, men biomarkører på inflammasjon, deriblant nivåene av eosinofiler, er lavere enn ved T2 høy astma. En bestilling på eosinofil astma kan med dette oppfattes som uspesifikk, og AstraZeneca foreslår at ordlyden endres fra «forenklet vurdering for eosinofil astma» og til en «forenklet vurdering av alvorlig T2 høy og T2 lav astma».

For kilder og mer informasjon vises det til innspillet AstraZeneca sendte inn i desember 2021, i forkant av at metodevarselet ble utarbeidet.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Alvorlig astma omfatter flere ulike fenotyper og endotyper, der i blant T2-høy inflammasjon med forhøyde T2 biomarkører. I tillegg vil pasienter med kjent historie av allergi kunne ha ukontrollert alvorlig astma. Det finnes også en mindre gruppe pasienter som har en ukontrollert astma uten nødvendigvis å ha høye verdier av T2 -høy inflammasjons-biomarkører. Disse pasientene kan benevnes å ha T2-lav inflammasjon (ref 4-6). En del av disse pasientene kan også ha et alvorlig forløp på tross av at de står på standard behandling.

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

Det er ikke innført biologiske legemidler til pasienter med alvorlig T2 lav astma per i dag.

Norsk «Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne» er fra 2019 (4), men baserer seg på GINA Report, «Global Strategy for Asthma Management and Prevention» (5). Sistnevnte ble oppdatert sist 2021. For pasienter med alvorlig T2 lav astma som ikke oppnår tilstrekkelig kontroll på middels til høy dose inhalerte kortikosteroider (ICS), pluss en langtidsvirkende beta-agonist (LABA), og eventuelt tilleggsbehandling med orale kortikosteroider (OCSs), finnes det per i dag ikke behandlingsalternativer.

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

Da pasienter med alvorlig T2 lav astma har et begrenset behandlingstilbud per i dag, så vil det være viktig for de som ikke kommer i mål med dagens behandling, å ha tilbud om nye effektive behandlingsalternativer for tilstanden.

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden?
Ja, det er forventet at MT indikasjon for tezepelumab vil omfatte pasienter med alvorlig T2 lav astma.

Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:
CHMP Mai 2022, EMA beslutning Juli 2022.

10. Andre kommentarer

Kilder:

1. Corren J, et.al. (2017); Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1704064>
2. Gauvreau GM et.al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma.; Expert Opin Ther Targets 2020;24:777792. <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/14728222.2020.1783242?needAccess=true>
3. Allakhverdi Z et.al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. JEM Vol. 204, No. 2, February 19, 2007 253–258 https://rupress.org/jem/article-pdf/204/2/253/1160376/jem_20062211.pdf
4. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Lastet ned desember 2021 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

5. Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma-og allergi-sykdommer 2008-2012.

<https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/astmastrategi.pdf?id=2265168>

6. Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne.

<https://www.legeforeningen.no/contentassets/9768b9ea8ed94cfaa89598e18fb2945b/praktisk-veileder-for-alvorlig-astma-hos-voksne.pdf>

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er ansatt i AstraZeneca.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_043 Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Blokkering av overordnet cytokin i astma-betennelseskaskaden. Forskning er lovende, finnes ikke i klinikk nå, foreligger ikke MT enda
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har erfaring med alle andre, etablerte biologiske behandlingsmetoder
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det ser ut som den kan ha effekt på grupper av astmapasienter med alvorlig sykdom som nå ikke har effektiv behandling
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Omalizumab/Xolair (Novartis), mepolizumab/Nucala (GSK), benralizumab/Fasenra (Astra Zeneca), dupilumab/Dupixent (Sanofi-aventis)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

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

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_043 Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	Det er fortsatt behov for nye biologiske midler til behandling av alvorlig astma både høy T2 astma og spesielt ved lav T2 astma. Vi har behov for midler som blokkere lengre opp i inflammasjonskaskaden som Tezelepumab gjør. Dette er et medikament som vil kunne bli et nyttig medikament i behandling av alvorlig astma.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har erfaring med behandling av alvorlig astma med biologiske midler. Vi har per dags dato midler som blokkerer anti-IL5 og anti-IL4 og IL-13 samtidig.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå da det er stort behov for flere midler for alvorlig astma, en pasientgruppe som er veldig syke, og må ofte behandles med perorale steroider pga eksaserbasjoner/fast og den risiko dette innebærer.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Er kjent med at det er utførte kliniske studier hos pasienter med alvorlig astma med god effekt.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eva Stylianou	overlege og seksjonsleder	Regionalt senter for Astma, Allergi og Overfølsomhet ved Lungemedisinsk Avdeling, OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_043

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, de fleste alternativene plassert hos RHF-ene

Saksnummer 064-22 Oppsummering fra sekretariatet

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Depottabletter
- Beslutningsforum har tidligere besluttet å innføre virkestoffet til to andre indikasjoner ([ID2019_098](#): Behandling ved moderat til alvorlig revmatoid artritt, [ID2020_080](#): Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende behandling (DMARDs)).
- Pågår tre kliniske studier. Foreligger publiserte data fra en studie.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering (klinisk effekt, sikkerhet og kostnader/ressursbruk).

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Medikamentet er brukt i multiple studier med svært gode behandlingsresultater. Det er et stort unmet need for denne behandlingen, opp mot 50% av pasienter med alvorlig UC har ikke tilstrekkelig effekt av dagens behandlingsalternativer. Svært stort behov for behandling med JAK hemmer av UC.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA44
Virkestoffnavn: upadacitinib
Handelsnavn: Rinvoq
Legemiddelform:
Depottabletter
MT-søker/innehaver:
AbbVie Deutschland GmbH
& Co. KG. (2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet er som oftest svingende, men kan også være kontinuerlig, og med varierende alvorlighetsgrad. Omkring halvparten av pasientene har milde plager. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimete diaré, magesmerter, hyppig avføring, feber, vekttap og nedsatt allmenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer (f.eks. leddsmarter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett). Debutalder, sykdomsutbredelse og -aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom. Årsaken til ulcerøs kolitt kan også være delvis genetisk. Ulcerøs kolitt medfører økt risiko for utvikling av kolorektalkreft, men nyere forskning tyder på at risikoen ikke er så høy som tidligere antatt, og at dagens behandlinger bidrar til å redusere denne risikoen. Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 250 per 100 000 personer og insidensen er ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15 000 individer har denne sykdommen i Norge (3-6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdomsaktivitet og -utbredelse, og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av den inflammatoriske prosessen (akuttbehandling). Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall og komplikasjoner. Behandlingen må individualiseres. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (fjerne deler av eller hele tykktarmen; tarmreseksjon eller kolektomi) (3-6).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid), oftest som monoterapi, ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid) hos pasienter hvor det ikke oppnås ønsket effekt av 5-ASA. Ved uttalte symptomer kan kortvarig, peroral glukokortikoid-behandling (prednisolon) være indisert. Intermitterende glukokortikoid- eller mesalazin-klyster/stikkpiller kan brukes enten alene eller samtidig med peroral medisiner. Intravenøs glukokortikoid-behandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoid-behandling eller glukokortikoid-avhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliximab), og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner med dannelse av antistoffer mot TNF-alfa-hemmeren, anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Ustekinumab og vedolizumab er behandlingsalternativer ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (6).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Janus-kinase (JAK). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser, inkludert inflammatoriske responser, hematopoiese og immunovervåking. Enzymer i JAK-familien består av fire grupper, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2, der JAK1 er viktig i inflammatoriske cytokinsignaler og JAK3-signaler spiller en rolle i immunovervåking og lymfocytffunksjon. Upadacitinib hemmer fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Upadacitinib (Rinvoq) er allerede godkjent til behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og atopisk dermatitt (7).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons eller er intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske fase III studier, som oppsummert under. En av fase III-studiene er U-ACHIEVE, der upadacitinib blir sammenliknet med placebo. U-ACHIEVE-studien består av tre deler. Del 1 undersøker primært dose-respons og bestemmer dosevalg for del 2 av studien (8 uker). Del 2 undersøker effekt (klinisk remisjon) og sikkerhet av upadacitinib versus placebo (8 uker). Del 3 undersøker effekt (klinisk remisjon) og sikkerhet av upadacitinib versus placebo hos pasienter som har vist respons på upadacitinib (re-randomisering) (52 uker). En annen fase III studie er U-ACCOMPLISH, der upadacitinib blir sammenliknet med placebo. U-ACCOMPLISH-studien består av to deler; del 1 er en dobbeltblindet induksjonsfase (8 uker) og del 2 er en påfølgende åpen forlengelsesfase (8 uker) for pasienter som ikke oppnådde klinisk remisjon etter del 1. Pasienter som har deltatt i U-ACHIEVE og U-ACCOMPLISH studiene, og som ellers kvalifiserer for dette, kan gå videre til å delta i langtidsoppfølgingsstudien U-ACTIVATE.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 5-9), som tidligere har respondert utilstrekkelig på, eller har mistet responsen på, eller er intolerante overfor behandling med enten aminosalisylater, kortikosteroider, immunsuppressiva og/eller et biologisk legemiddel (n = 844)	Upadacitinib 1 gang daglig 7,5 mg 15 mg 30 mg 45 mg	Placebo 1 gang daglig	Del 1 og 2: Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 8 i studien Del 3: Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 52 i studien	NCT02819635 EudraCTnr 2016-000641-31 M14-234 U-ACHIEVE Fase IIb/III	Studien pågår. Forventet avsluttet januar 2022. Publiserte data foreligger.
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 5-9), som tidligere har respondert utilstrekkelig på, eller har mistet responsen på, eller er intolerante overfor behandling med enten aminosalisylater, kortikosteroider, immunsuppressiva og/eller et biologisk legemiddel (n = 522)	Upadacitinib 45 mg 1 gang daglig	Placebo 1 gang daglig	Andel pasienter som oppnår klinisk remisjon ved uke 8 i studien	NCT03653026 EudraCTnr 2016-000642-62 M14-675 U-ACCOMPLISH Fase III	Studien er avsluttet (januar 2021).
Pasienter (begge kjønn) 16-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, som tidligere har deltatt i hovedstudiene nevnt over (U-ACHIEVE, og U-ACCOMPLISH) (n = 950)	Upadacitinib 1 gang daglig (ulike doser, avhengig av tidligere studie)	Placebo 1 gang daglig	Langtidssikkerhet (bivirkninger) opp til 288 uker	NCT03006068 EudraCTnr 2016-000674-38 M14-533 U-ACTIVATE Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet august 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er/har vært til nasjonal metodevurdering, men for andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2019_098, ID2020_080, ID2020_081, ID2021_085). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (ulcerøs kolitt) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2014_037, ID2018_029 og ID2019_037). I tillegg er to andre behandlingsmetoder til metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2021_014 og ID2021_042).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8,9). - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (10).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1, 11).

4. Referanser

- 1) Upadacitinib: Rinvoq - Ulcerative colitis (UC). Specialist Pharmacy Service (SPS). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 11-14 October 2021. European Medicines Agency (11.10.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-october-2021-meeting_en.pdf
- 3) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (29.07.2021). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 12.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 5) Ulcerøs kolitt. Helsebiblioteket.no. (Publisert 07.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 6) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhåndbok. (21.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
- 7) Preparatomtale: Rinvoq (upadacitinib). Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
- 8) Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, Vande Casteele N, Khanna R, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Jul;50(1):5-23. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d2ae22d8a45d3e86538bee9ef17632c72135f10c>
- 9) Lucaci LA, Seicean R, Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun;32(6):669-677. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/9a21b30eae5ef628b07f8488add829e7ac1f0187>
- 10) Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3953]. Awaiting development [GID-TA10866]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (08.11.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10866/documents>
- 11) Upadacitinib for ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12922. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/08/12922-TSID_10470-Upadacitinib-for-Ulcerative-Colitis-V1.0-APR2021-NONCONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_044: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Medikamentet er brukt i multiple studier med svært gode beh resultater
Er det klinisk behov for metoden?	Svært stort behov for po behandling med JAK hemmer av UC
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	I Norge er den første JAK Hemmer(Tofacitinib) godkjent av beslutningsforum febr -22
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Stort unmet need for denne behandlingen, opp mot 50% av pasienter med alvorlig UC har ikke tilstrekkelig effekt av dagens behandlings alternativer
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er flere JAK hemmere i pipeline
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lars Normann Karlsen	Seksjonsoverlege	Gastroseksjonen Medisinsk avdeling Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_044

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019.... NEI ☐

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

Ingen endring

Saksnummer 065-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_045 Faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulødem (DMO) (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Det første bispesifikke antistoffet som binder og nøytraliserer både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) – som driver en rekke retinale tilstander. Ang-2 og VEGF-A bidrar til synstap ved å destabilisere blodårene, forårsaker at nye utette blodårer dannes og øker betennelsen. Ved samtidig å blokkere begge veier som involverer Ang-2 og VEGF-A, er faricimab designet for å stabilisere blodårene, og potensielt forbedre synet.
- Foreligger resultater fra en fase III-studie. Pågår to fase III-studier.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering (klinisk effekt, sikkerhet og kostnader/ressursbruk).

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, alternativ behandling plassert hos RHF-ene

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulaødem (DMO)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Ikke fastsatt Virkestoffnavn: Faricimab Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Øyesykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetisk makulaødem (DMO) er en følgetilstand av diabetes mellitus, en sykdom som rammer kroppens evne til å regulere og lagre blodsukker. Høyt blodsukker kan skade blodårene på netthinna (retina). Skade på de retinale blodårene grunnet diabetes kalles for diabetes retinopati (2). DMO er en synstruende form av diabetisk retinopati, som kan oppstå i alle faser av diabetisk retinopati. Ødemet, selve hevelsen, oppstår på grunn av lekkasje i makula og gir en fortykkelse av netthinnen (3). Av hele populasjonen med en diabetesdiagnose anslås det at ca. én tredjedel av disse har diabetisk retinopati og videre at én tredjedel av disse igjen har en synstruende diabetisk retinopati, herunder inkluderes DMO (4).

Dagens behandling

For DMO er den mest vanlige behandlingsformen er behandling med veksthormonhemmere (anti-VEGF) som reduserer lekkasje fra blodårene i makula. Veksthormonhemmere tilføres ved injeksjon i øyet. Laserbehandling kan også blir brukt for å tette blodårene som lekker (3).

Virkningsmekanisme

Faricimab er det første bispesifikke antistoffet som binder og nøytraliserer både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) – som driver en rekke retinale tilstander. Ang-2 og VEGF-A bidrar til synstap ved å destabilisere blodårene, forårsaker at nye utette blodårer dannes og øker betennelsen. Ved samtidig å blokkere begge veier som involverer Ang-2 og VEGF-A, er faricimab designet for å stabilisere blodårene, og potensielt forbedre synet (5).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulaødem (DMO) (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år med DMO (N=951)	1. Intravitreal injeksjon med faricimab hver 8. uke 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon hver 8.uke	1. Intravitreal injeksjon med aflibercept hver 8.uke 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon hver 8.uke	Gjennomsnittlig endring fra baseline i Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) etter 1 år	NCT03622593 , RHINE Fase III	Pågående, estimert fullført 2023
Voksne ≥18 år med DMO (N=940)	1. Intravitreal injeksjon med faricimab hver 8.uke 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	1. Intravitreal injeksjon med aflibercept hvre 8.uke 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	Gjennomsnittlig endring fra baseline i Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) etter 1 år	NCT03622580 , YOSEMITE Fase III	Fullført, Resultater foreligger (6)
Voksne ≥18 år med DMO (N=1479)	Intravitreal injeksjon med faricimab	Sham (placebo) intravitreal injeksjon	Forekomst og alvorlighetsgrad av okulære bivirkninger i løpet av 2 år	NCT04432831 , Fase III, Forlengelsesstudie av NCT03622580 & NCT03622593	Pågående, Estimert fullført 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_132 , ID2021_089)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7, 8)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (9)

4. Referanser

1. Faricimab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021; lest 22. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/faricimab/>
2. Diabetes og syn. Volvat. [hentet 9 desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.volvat.no/tjenester/oyelege/diabetes-og-syn/>.
3. Diabetes makula ødem. Helse Stavanger. [hentet 9 desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://helse-stavanger.no/behandlinger/diabetes-makula-odem>.
4. Lee R, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye and vision 2015; 2(1):1-25.
5. Anti-VEGF-behandling av aldersrelatert makuladegenerasjon. Oftamolog, December 2019 [Tidsskrift]. Tilgjengelig fra: https://oftamolog.com/wp-content/uploads/2021/04/Anti-VEGF-behandling-av-aldersrelatert-makuladegenerasjon_2019_Dec.pdf
6. John A Wells, Charles Clifton Wykoff, Jeffrey R Willis, Zdenka Haskova, Hugh Lin, David Silverman, Anthony P Adamis, Jane Ives, Francis Abreu, Karen Basu, Ramin Tadayoni; Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema (DME): one-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2021;62(8):1037.
7. Faricimab for diabetic macular oedema. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12423. .
8. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. Cells. 2020;9(8):1869.
9. Faricimab for treating diabetic macular oedema (ID3899) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10798). [oppdatert 04. august 2021; lest 22. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10798>

5. Versjonslogg

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_045

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, alternativ behandling plassert hos RHF-ene

Saksnummer 066-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_046 Faricimab til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Det første bispesifikke antistoffet som binder og nøytraliserer både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) – som driver en rekke retinale tilstander. Ang-2 og VEGF-A bidrar til synstap ved å destabilisere blodårene, forårsaker at nye utette blodårer dannes og øker betennelsen. Ved samtidig å blokkere begge veier som involverer Ang-2 og VEGF-A, er faricimab designet for å stabilisere blodårene, og potensielt forbedre synet.
- Pågår tre fase III-studier som er estimert fullført i 2022-2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering (klinisk effekt, sikkerhet og kostnader/ressursbruk).

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, alternativ behandling plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Faricimab til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Ikke fastsatt Virkestoffnavn: Faricimab Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Øyesykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en av de viktigste årsakene til synsnedsettelse hos eldre. Det finnes to typer AMD, der våt AMD (også kalt neovaskulær eller eksudativ AMD) er den mest sjeldne formen. Våt AMD kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen (retina). Vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse blodkarene. Forekomst av AMD øker med økende alder, og forekomsten er høyere hos kvinner enn hos menn. Symptomene på våt AMD er gradvis og smertefri utvikling av synstap. Sentralsynet reduseres og skarpsynet forsvinner og det blir vanskelig å lese og vansker med å gjenkjenne ansikter, og ofte forvrenges synsinntrykkene. Det perifere synsfeltet påvirkes ikke av sykdommen. Våt AMD kan innebære risiko for raskt synstap. Lidelsen er i prinsippet bilateral, men den kan utvikle seg asymmetrisk, slik at når det ene øyet er rammet er risikoen høy for at det andre øyet påvirkes (2-4).

I en metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket i 2020 ble det estimert at i overkant av 20 000 pasienter mottar anti-VEGF-injeksjoner til behandling av våt AMD årlig (5).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonal faglig retningslinje til behandling av våt AMD. Førstevalg ved behandling av våt AMD er gjentatte injeksjoner med legemiddel som hemmer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF-hemmer), som sprøytes inn i glasslegemet i øyet (intravitreale injeksjoner). VEGF-hemmere til øyeinjeksjon som er i bruk i norsk klinisk praksis i dag inkluderer aflibercept, bevacizumab og ranibizumab (under andre handelsnavn). Behandlingen reduserer neovaskularisering og dermed lekkasje. Ved våt AMD forsinkes sykdommens progresjon, og en ikke ubetydelig andel av pasientene kan også oppleve en bedring av skarpsynet. De intravitreale injeksjonene må vanligvis fortsette med 4-12 ukers intervaller i flere år. I noen tilfeller brukes også fotodynamisk terapi (PDT) og laserbehandling. Ved tegn til utvikling av våt AMD bør utredning og behandling igangsettes så snart som mulig (2, 3).

Virkningsmekanisme

Faricimab er det første bispesifikke antistoffet som binder og nøytraliserer både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) – som driver en rekke retinale tilstander. Ang-2 og VEGF-A bidrar til synstap ved å destabilisere blodårene, forårsaker at nye utette blodårer dannes og øker betennelsen. Ved samtidig å blokkere begge veier som involverer Ang-2 og VEGF-A, er faricimab designet for å stabilisere blodårene, og potensielt forbedre synet (6).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)(1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥50 år med våt AMD (N=671)	1. intravitreal injeksjon med faricimab 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	1. intravitreal injeksjon Aflibercept 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	Gjennomsnittlig endring fra baseline i <i>Best-Corrected Visual Acuity</i> ved uke 48	NCT03823287 , Fase III	Pågående, Estimert fullført i 2023
Pasienter ≥50 år med våt AMD (N=658)	1. intravitreal injeksjon med faricimab 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	1. intravitreal injeksjon med Aflibercept 2. Sham (placebo) intravitreal injeksjon	Gjennomsnittlig endring fra baseline i <i>Best-Corrected Visual Acuity</i> ved uke 48	NCT03823300 , Fase III	Pågående, Estimert fullført i 2022
Pasienter ≥50 år med våt AMD, og som har deltatt i studiene NCT03823287 & NCT03823300, uten å ha avsluttet behandling (N=1280)	6 mg faricimab intravitreal injeksjon i øyet i henhold til det persontilpassede behandlingsintervall (PTI) doseringsregimet for varigheten av studien.	N/A	Forekomst og alvorlighetsgrad av okulære bivirkninger i løpet av 2 år	NCT04777201 , Fase III Forlengelsesstudie av NCT03823287 & NCT03823300	Pågående, Estimert fullført 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_001 , ID2020_109 , ID2019_088 og ID2021_146) -
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 8)

4. Referanser

1. Faricimab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021; lest 22. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/faricimab/>
2. T7.7.8.1 Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og subretinale korioidale karnydannelser (CNV). Norsk legemiddelhandbok (publisert 2020). Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T7.7.8.1/Aldersrelatert_makuladegenerasjon_\(AMD\)_og_subretinale_korioidale_karnydannelser_\(CNV\).](https://www.legemiddelhandboka.no/T7.7.8.1/Aldersrelatert_makuladegenerasjon_(AMD)_og_subretinale_korioidale_karnydannelser_(CNV).)
3. Aldersrelatert makuladegenerasjon. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Revidert 07.05.2021). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/oye/tilstander-og-sykdommer/netthinne-netthinne-retina/makuladegenerasjon>.
4. Makuladegenerasjon. Helsebiblioteket. (Publisert 07.09.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/makuladegenerasjon>
5. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019_088 - Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), «våt AMD», hos voksne - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (31.08.2020). Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_088_Brolucizumab_Beovu_AMD_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf
6. Anti-VEGF-behandling av aldersrelatert makuladegenerasjon. Oftamolog, Desember 2019 [Tidsskrift]. Tilgjengelig fra: https://oftamolog.com/wp-content/uploads/2021/04/Anti-VEGF-behandling-av-aldersrelatert-makuladegenerasjon_2019_Dec.pdf
7. Khan M, Aziz AA, Shafi NA, Abbas T, Khanani AM. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. Cells. 2020;9(8):1869.
8. Faricimab for treating wet age-related macular degeneration (ID3898) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10799). [oppdatert 01. oktober 2021; lest 22. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10799/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_046

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, alternativ behandling plassert hos RHF-ene

Oppdrag ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over 2 år

Til: Bestillerforum for Nye Metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 03.03.2022

1. Innledning

Det vises til bestilling i Bestillerforum 26.08.2019:

Et prisnotat gjennomføres ved Sykehusinnkjøp HF, LIS for hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år. Saken tas så opp igjen på en kommende møte i Bestillerforum RHF.

Sykehusinnkjøp har forsøkt å komme i kontakt med firma uten å få svar.

2. Bakgrunn

Ifølge SPC er Xromi i dag godkjent for følgende indikasjon:

- Xromi er indisert til forebygging av vasookklusive komplikasjoner ved sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år.

Sykehusinnkjøp har forsøkt flere ganger å komme i kontakt med firma for pristilbud siden 05.01.2021 og senest 03.11.2021, men har ikke mottatt respons fra firma.

3. Problemstillinger

Sykehusinnkjøp har ved flere anledninger forsøkt å komme i dialog med firma, men har ikke mottatt respons på over et år per dags dato. Det er ikke inngitt pristilbud, og det er derfor ikke grunnlag for å utarbeide et prisnotat i saken.

4. Oppsummering

Sykehusinnkjøp anbefaler at saken avbestilles basert på manglende pristilbud.

Saksnummer: 068-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	11. mars 2022

ID2021_034 – Atezolizumab (Tecentriq) –behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår at bestillingen endres fra et C- til D-løp. Legemiddelverket mener at det ikke vil være hensiktsmessig å gjennomføre en full kostnad-nytte vurdering (CUA). Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med beskriver at det ikke er behov for atezolizumab i første linje for hovedandelen av pasientgruppen som atezolizumab har MT for. Pasientgruppen som da er aktuell er svært liten dvs. anslagsvis 2-8 pasienter per år. De aktuelle pasientene vil være vesentlig eldre enn de som var inkludert i studien og den gjennomsnittlige blærekreftpasienten, og i tillegg vil en annen komparator enn den som er brukt i studien og i den helseøkonomiske modellen være aktuell for denne gruppen. Studien som ligger til grunn for MT har ikke inkludert denne pasientgruppen og det er dermed heller ikke data for effekt av atezolizumab for disse pasientene.

Bakgrunn for saken

Tecentriq (atezolizumab) er indisert som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi (del 1 av indikasjonen), eller
- hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (del 2 av indikasjonen).

I 2016 ble det bestilt en metodevurdering for begge deler av indikasjonen. Statens legemiddelverk endte opp med å bare vurdere del 1 av indikasjonen på grunn av mangel på data. Del 1 av indikasjonen ble besluttet innført i 2018. Ny studiedata har blitt tilgjengelig siden da, og Bestillerforum RHF bestilte 26.04.2021 en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) ved Statens legemiddelverk for atezolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (ID2021_034). Det er denne indikasjonen (del 2) og metodevurderingen dette notatet handler om.

Effektdokumentasjon

Studien som ligger til grunn for dokumentasjonen sendt inn av Roche, IMvigor130, er en randomisert tre-armet studie som inkluderte 1 213 pasienter. Indikasjonen ble i ettertid begrenset av EMA, til kun å gjelde pasienter som ikke anses som egnet for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor $\geq 5\%$. I de to armene som er aktuelle for denne metodevurderingen endte pasientantallet da på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Pasientpopulasjonen i studien er dermed svært liten og selektert og det er store ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasientkarakteristika mellom de to armene, noe som gir stor usikkerhet i estimerer for effekt basert på data fra denne studien.

Norsk klinisk praksis- overførbarhet av studiedata

Norske kliniske eksperter beskriver at lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en aggressiv kreftform som krever rask sykdomskontroll, og at dette oppnås best med kjemoterapi. De ser det derfor hensiktsmessig å behandle med karboplatin i de tilfellene der pasienten er uegnet for cisplatin, med påfølgende vedlikeholdsbehandling med avelumab ved respons på kjemoterapi eller immunterapi i andre linje dersom pasienten ikke responderer. Det er dermed ikke noe behov for atezolizumab i første linje for hovedandelen av denne pasientgruppen, og kun de pasientene som av ulike grunner ikke kan motta noen form for kjemoterapi vil være aktuelle for atezolizumab. Dette er generelt en eldre og sykere pasientgruppe. Ett av kriteriene for inklusjon i IMvigor130-studien at pasienten måtte anses som egnet til å motta platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin). Det vil si at selv om disse pasientene er innenfor godkjent indikasjon, har man ikke data som kan si noe om effekten for den aktuelle pasientpopulasjonen, da disse ikke var inkludert i studien. Det er rimelig å anta at effekten vil være dårligere i en eldre og sykere populasjon, som tidligere sett i litteraturen for sjekkpunkthemmere generelt. Samtidig vil komparator fra studien (kjemoterapi) ikke være relevant for denne pasientgruppen, da dette er pasienter som ikke kan få annen behandling og komparator blir da beste støttende behandling (BSC). Det er dermed ikke mulig å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis.

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Det er vanskelig å gi gode estimerer, da det ikke finnes egne registerdata for urotelialt karsinom, men basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket estimert at om lag 2-8 pasienter kan være aktuelle for metoden årlig. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene er også vesentlig høyere enn for hele pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ligger rundt 73 år. For den aktuelle pasientpopulasjonen estimerer kliniske eksperter gjennomsnittsalderen til å ligge rundt 80 år. Dette er pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi.

Å gjøre en full kostnad-nytte vurdering og beregne en IKER basert på effektdata fra en liten undergruppe i studien, hvor pasientkarakteristika i behandlingsarmene ikke er godt balansert, vil gi et svært usikkert estimat. I tillegg vil ikke effektestimatene være direkte overførbare til pasientpopulasjonen som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis. En slik IKER vurderes dermed å ha liten verdi.

Anbefaling til Bestillerforum

Det anbefales at bestillingen omgjøres til en forenklet metodevurdering (Løp D).

Sak 069-22. Arbeid med metodevurderinger hos Statens legemiddelverk. Orientering fra Statens legemiddelverk.

Muntlig orientering.

Saksnummer: 070-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	11.03.2022

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

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjennelse:

ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling.

Dette ble 09.03.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.

ID2020_099 Selpercatinib til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib til behandling i monoterapi av voksne og unge ≥ 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk terapi.

Dette ble 09.03.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib til behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (21.06.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 09.03.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2020_013 Satralizumab (Enspryng) som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 30.03.2020

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥ 12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).

Dette ble 04.03.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for satralizumab (Enspryng) som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder) (NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG).

Følgende bestilling har fått justert oppdragsteksten etter at en skrivefeil ble oppdaget:

ID2021_079 Lenvatinib (Kisplyx) / pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (21.06.2021)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med

NYE METODER

lenvatinib (Kispalyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 09.02.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispalyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 071-22 Eventuelt