

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 26. april kl. 14:20-15:35

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

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder Fagdirektør Björn Gustafsson

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 083-21	Protokoll fra møte 22. mars 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 084-21	Forslag: ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 085-21	Forslag: ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 086-21	Forslag: ID2021_049 Patiromersorbitekskalsium	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	(Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.	
Sak 087-21	Metodevarsel: ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter ≥ 2 år	<i>Til drøfting.</i>
Sak 088-21	Metodevarsel: ID2021_053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling	<i>Til drøfting.</i>
Sak 089-21	Metodevarsel: ID2021_054 Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 090-21	Metodevarsel: ID2021_055 Ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 091-21	Metodevarsel: ID2021_056 Sitoiganap til behandling av gliom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 092-21	ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – Endring av metodevurderingsløp – Notat fra SLV.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 093-21	Presisering av navn på metoder og oppdrag, ID2020_082. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering.</i>
Sak 094-21	ID2019_080 Selinexor som kombinasjonsbehandling med lavdose deksametason ved relapsert og refraktær myelomatose. Behov for oppdrag nå?	<i>Til drøfting.</i>
Sak 095-21	ID2019_074 Diagnostiske tester – fullstendig metodevurdering. Status og diskusjonspunkter. Notat fra FHI. Utsatt sak fra 22.03.21 – sak 081-21.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 096-21	ID2019_012 Ravulizumab	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	(Ultomiris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) og ID2019_117 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom. Notat fra Statens legemiddelverk.	
Sak 097-21	Eventuelt	
kl. 15.35-16.05	Styringsgruppemøte til Verktøystøtte for Nye metoder.	

Møte Bestillerforum for nye metoder 22. mars 2021

man 22 mars 2021, 13:30 - man 22 mars 2021, 14:45

Deltakere

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

Møteprotokoll

Sak 054-21 Protokoll fra møte 15. februar 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 15.02.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 055-21 Forslag: ID2021_032_Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv endometriekreft. Til drøfting.

Dersom metoden tas i bruk i spesialisthelsetjenesten vil dette være med det ansvaret som medfølger off-label bruk.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv endometriekreft.

Sak 056-21 Forslag: ID2021_035_Sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling. Til drøfting.

En metodevurdering må inkludere beskrivelse av tidsperspektivet for bruken av legemiddelet, om metoden blir brukt som kontinuerlig behandling over tid eller gitt som en kur.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 057-21 Metodevarsel: ID2021_036 Blinatumomab (Blincyto) som kons.terapi i monoterapi til beh. av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for blinatumomab (Blincyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 058-21 Metodevarsel: ID2021_047 Blinatumomab (Blincyto) monot. til beh. av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosom-neg. CD19-pos. residiv. el refr. B-prekursor ALL e. m. 2 tidl. beh. el tilb. e. mott. tidl allo. hemato. stamcelletrans. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens

legemiddelverk for blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 059-21 Metodevarsel: ID2021_037 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 060-21 Metodevarsel: ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 061-21 Metodevarsel: ID2021_039 Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kjemo. ved lok. tilbakefall av ikke-resekt. eller met. trip.neg brystkr. hos v., svulst utt. PD-L1 m CPS ≥ 10 ikke tidl. har mottatt kjemoterapi for met. sykdom. Til drøfting.

LIS spesialistgruppe vurderer pembrolizumab og atezolizumab som faglig likeverdige ved metastatisk trippelnegativ brystkreft.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av ikke-resektbar eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 062-21 Metodevarsel: ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 063-21 Metodevarsel: ID2021_041 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjehandling av avansert ventrikkelkreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjehandling av avansert ventrikkelkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 064-21 Metodevarsel: ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til beh. voksne med mod. til alv. ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell beh. eller et biologisk legemiddel. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 065-21 Metodevarsel: ID2021_043 Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. Til drøfting.

Dagens behandling er ikke metodevurdert, og det blir derfor ikke riktig å kun gjøre en prissammenligning eller kostnad-nytte analyse (CUA) mot Myozyme. Det bør gjøres analyser der "best supportive care" brukes som sammenligningsalternativ.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 066-21 Metodevarsel: ID2021_044 Glucarpidase til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling. Til drøfting.

Legemidlet har relativt kort holdbarhet og står i beredskapslager. Bestillerforum for nye metoder ber Sykehusinnkjøp HF ta hensyn til dette i beregningene i prisnotatet.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for glucarpidase til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling.

Sak 067-21 Metodevarsel: ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi. Til drøfting.

Dette er et nytt virkestoff og det er nødvendig med en kostnad-nytte-analyse for å vurdere kostnadseffektivitet til produktet.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vosoritide til behandling av akondroplasi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Firma anmodes om å leveres inn dokumentasjon til det nordiske HTA-samarbeidet FINOSE.

Sak 068-21 Metodevarsel: ID2021_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 069-21 Metodevarsel: ID2020_048 Berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 070-21 ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Innspill fra leverandør om endret løp for metodevurdering. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Prisen på legemiddelet tilsier at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene. Dette er en forutsetning for at arbeidet med metodevurderingen (ID2020_031) kan starte og for at arbeidet med avtale samt eventuelle vilkår for bruk kan fortsette.

Sak 071-21 ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i behandling av KLL hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling, hvor tidligere behandling omfatter en eller flere signalveishemmere. Innspillsskjema fra AbbVie AS. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ønsker ikke å endre tidligere beslutninger (ID2018_017) eller endre aktive bestillinger av metodevurderinger (ID2019_096) basert på en forskuttering av beslutning i ID2019_100.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber om at innspillet fra firma først tas opp til vurdering når det foreligger en beslutning for ID2019_100.

Sak 072-21 ID2019_128 Krizanlizumab (Adakveo) - Forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år. Innspill fra leverandør om endret løp for metodevurdering. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder vurderer at det ikke er aktuelt med midlertidig innføring av dette legemiddelet eller endring av løp for metodevurdering basert på innspillet fra firma.

Beslutning

Oppdraget opprettholdes. Firma bes sende inn dokumentasjon i henhold til dette (ID2019_128).

Sak 073 -21 Forslag: ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes. Oppfølging av sak 009-21 fra Bestillerforum RHF 18.01.2021. Til drøfting.

Metoden gjelder et lite antall pasienter i Norge og må regnes som eksperimentell. Fagmiljøene bør etterstrebe et internasjonalt samarbeid på området, i førstehånd nordisk samarbeid når det er mulig.

Beslutning

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

Sak 074-21 Vedrørende utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Sekretariatet for Nye metoder tar kontakt med Helse- og omsorgsdepartementet for å etterspørre prosess for å avklare finansieringsansvaret for pasienter med diabetes type 2. Saken tas så tilbake til Bestillerforum for nye metoder for å avklare videre prosess.

Beslutning:

Viser til gjeldende beslutning tatt av Beslutningsforum for nye metoder 14.05.2018 (ID2016_044) og presiserer følgende: Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år som er spesialisthelsetjenestens ansvar) med diabetes type 1 og andre typer diabetes.

Sak 075-21 Endring av metodevurderingsløp / oppdrag og presisering av indikasjon. ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av kutant T-cellelymfom. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder opprettholder bestillingen om en hurtig metodevurdering.

Beslutning

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

Sak 076-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 077-21 ID2019_139_Bupivakain (Exparel) for behandling av akutte smerter. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget da firma ikke har planer om å markedsføre bupivakain (Exparel) i Norge.

Sak 078-21 ID2017_111 Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom. Avregistrert 01.03.2020. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 079-21 ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av RRMS. Formulering til subkutan injeksjon. Oppfølging av Sak 035-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar 2021. Innspill fra OUS. Til Orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder beslutningen fra 15.02.2021.

Sak 080-21 ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering. Oppfølging av Sak 039-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar 2021. Innspill fra OUS. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

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

Saken ble utsatt til neste møte.

Sak 082-21 Eventuelt

Sak 1: De administrerende direktørene i de regionale helseforetakene har i dag besluttet at Bestillerforum RHF fra nå skal hete Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 2: Kreftmiljøet har sendt en henvendelse om innspill og rekruttering av fageksperter til Statens legemiddelverk og helseforetakene.

Beslutning

Sekretariatet for Nye metoder besvarer henvendelsen på vegne av Nye metoder.

Saksnummer 084-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_033. Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Spesialisthelsetjenesten, Kvinneklinikken, St. Olavs hospital HF
- Ønsker en vurdering av innføring av screening for preeklampsi i første trimester med en algoritme.
- Dagens screeningprogram baserer seg på risikofaktorer alene.
- Algoritmen inneholder risikofaktorer, gjennomsnittsbloodtrykk (MAP), ultralyd av uterinarterier (gjennomsnittspulsatilitetsindeks UTaPI) og blodprøve (serum PLGF).
- Algoritmen regner ut individuell risiko for utvikling av preeklampsi. Kvinner med risiko > 1:100 settes på acetylsalicylsyre (ASA) profylakse 150 mg daglig fram til uke 36.
- Det er vist i en randomisert kontrollert studie at man vil kunne redusere forekomst av preterm preeklampsi med 62% sammenliknet med dagens screeningprogram som baserer seg på risikofaktorer alene.
- Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Nye metoder gjort en fullstendig metodevurdering av sikkerhet, klinisk effekt, prediktiv nøyaktighet og kostnadseffektivitet av blodbaserte tester for gravide ved mistanke om preeklampsi fra 20. svangerskapsuke. Rapporten kom i 2020 (ID2018_049). Slike tester har imidlertid liten klinisk interesse fordi de ikke kan påvirke sykdommen, bare bidra til tidligere diagnose. Det er godt dokumentert at screening for preeklampsi må skje i første trimester slik at profylakse med ASA kan gis før uke 16. ASA profylakse kan forebygge (tidlig innsettende og alvorlig) preeklampsi, men ikke dersom det gis etter uke 16.
- Studiepopulasjon: Alle gravide i Norge. Angår derfor også fastleger og kommunejordmødre foruten de gravide selv.
- Forekomsten av preeklampsi er lav i de nordiske land, og det bør gjøres kost-nytte beregninger i land med lav forekomst og god svangerskapskontroll før screening implementeres.
- Spesialisthelsetjenesten vil få ansvaret for ultralydscreening i uke 11-14 fra 01.01.2022. Blodtrykk og risikofaktorprofil evalueres i primærhelsetjenesten, men oppstart av ASA profylakse til gravide gjøres i spesialisthelsetjenesten også ved dagens tilbud.
- Fordi det er vedtatt å innføre tilbud om ultralyd i uke 11-14 til alle gravide fra 2022, vil det være minimale ekstrakostnader ved å innføre screeningprogrammet. Ekstrakostnader vil i hovedsak være analyse av en blodprøve (PIGF). Likevel er det viktig å gjøre en fullstendig metodevurdering for å undersøke om preeklampsi-screening alene kan forsvare innføring av ultralyd i uke 11-14 (er helse-økonomisk lønnsomt for Norge - gitt dagens lave forekomst av preeklampsi og godt fungerende svangerskapsomsorg).

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (innspillet vedlagt):

- Populasjon: gravide i svangerskapsuke 11-14
- Intervensjon: screening med algoritme som regner ut individuell risiko for utvikling av preeklampsi, basert på risikofaktorer, gjennomsnittsbloodtrykk, ultralyd av uterinarterier, og blodprøve for PIGF

NYE METODER

- Komparator: screening uten algoritme
- Utfall: Forekomst av preeklampsi før uke 34, og før uke 37; kost-nytte.
- Eventuell endring i screeningprogrammet i svangerskapsomsorgen på nasjonalt nivå vil kunne medføre budsjettmessige konsekvenser som følge av:
 - Økning i kostnader forbundet med utvidet screening: alle gravide
 - Økning i kostnader forbundet med profylaktisk behandling med ASA: flere gravide kan bli indentifisert/klassifisert som høyrisiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner under svangerskapet
 - Reduserte kostnader/besparelser forbundet med unngåtte tilfeller av alvorlige komplikasjoner (unngått behandling og oppfølging)
- Å kunne identifisere gravide med risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner som følge av preeklampsi og tilby en effektiv forebyggende behandling med ASA tidlig i svangerskapet vil kunne medføre helsegevinst målt med flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) på individ og populasjons nivå
- Det foreslåtte screeningprogrammet likner på dagens tilbud gjennom svangerskapsomsorgen, men med noen endringer; som bl.a. tilleggsundersøkelser med blodprøve av biokjemisk markør (PIGF), samt ultralydundersøkelse av blodgjennomstrømning i uterinarteriene
- FHI har funnet flere studier som har undersøkt effekt av tidlig screening for preeklampsi med bruk av ulike dataverktøy, der algoritmer kalkulerer risikoen basert på klinisk informasjon og tester. Det er også flere pågående kliniske studier som undersøker effekt av algoritmebasert screening for preeklampsi.
- Screeningprogrammet er relevant for vurdering på nasjonalt nivå, og det er rimelig å anta at programmet vil kunne påvirke blant annet kostnadsvurderinger og organisatoriske forhold i svangerskapsomsorgen. Det kan derfor være relevant å gjennomføre en fullstendig metodevurdering. Ettersom Helsedirektoratet har ansvar for nasjonale screeningprogram bør det avklares om forslaget skal oversendes Helsedirektoratet.

Innspill fra Norsk gynekologisk forening (hele innspillet vedlagt)

- Enig i at den foreslåtte screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme vil være nyttig for å oppdage og forebygge svangerskapsforgiftning og premature fødsler slik det er beskrevet i forslaget.
- Ikke enig i forslagstillers beskrivelse av nødvendig ekstra ressursbruk for innføring av metoden: I forbindelse med innføring av tilbudet om tidlig ultralydundersøkelse til alle gravide kvinner må det ved denne screeningsprosedyren inngå undersøkelse av arteria uterina. Dette vil være et tilleggs element som krever opplæring og som vil forlenge tiden for ultralydundersøkelsen noe. Ved unormale funn ved denne undersøkelsen og/eller av blodprøveanalysen kreves ekstra legekonsultasjon med vurdering og eventuell oppstart av behandling. Avdekking av flere risikosvangerskap vil kreve mer oppfølging i spesialisthelsetjenesten, men dette vil jo bli kompensert for i andre ender ved forebygging av alvorlig sykdom hos mor og barn. Vi mener at dette bør tas med i kost-nytte analysen og at tilstrekkelig ekstra ressurser vil bli stilt til rådighet ved innføring av denne metoden for å forbedre utfallet av svangerskap for både mor og barn.

NYE METODER

Innspill fra leverandør av en type test; Roche Diagnostics Norge

- Biomarkøren PLGF kan benyttes til første trimester screening, og den kan også benyttes i andre/tredje trimester i kombinasjon med sFlt-1, da med tanke på å utelukke preeklampsi ved mistanke om dette, ref. tidligere sak i 2020: ID 2018_049_ Blodprøvebasert test ved preeklampsi til bruk hos gravide ved mistanke om preklampsi.
- ID2021_033 omhandler 1 trimester screening i henhold til preeklampsi, dette er også nevnt som alternativ bruksområde i ID2018_049, hvor fokuset var 2/3 trimester og håndtering av mistanke om preeklampsi. Sakene benytter samme markør, ergo 2 bruksområder- samme instrumentering, og derfor ville det være hensiktsmessig å se disse sakene i sammenheng.
- For ID2018_049 besluttet Beslutningsforum (31.08.2020) at man innen 1 år etter beslutningen, med nye data skulle kunne se på saken på nytt. Siden den tid er det sendt inn en rapport som beskriver bruk av PLGF i 1/2/3 trimester, med oppdatert dokumentasjon, til Nye Metoder (desember 2020), samt publikasjon innsendt til Nye Metoder i februar/mars 2021. Ved en evt. ny gjennomgang, bør man også ha en ny beregning av kostnader.
- Videre vil vi utfordre på ID2021_033 vs ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtecPLUS)for reduksjon av unødvendig kolposkopi/biopsi i livmorhalsprogrammet. Har betingelsene endret seg, slik at denne saken kan gå til en bestilling? (Hvordan skal leverandører forstå evt. forholde seg til kriterier og screening med hensyn til Nye Metoder hvis denne går igjennom og ikke ID2019_009?)

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: nei.

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill 1. Norge har allerede et screeningprogram for svangerskapsforgiftning som omfatter omtrent en halv million konsultasjoner i svangerskapsomsorgen årlig. Usikker på om metoden bør prioriteres for metodevurdering.

-Hvis en metodevurdering gjøres må det sikres kompetanse på screening som forebyggende virkemiddel. Det finner ingen studier, så vidt jeg vet, om effekt av det foreslåtte screeningprogrammet. Bare effekt av behandlingen.

Innspill 2. Mener metoden bør prioriteres for metodevurdering nå fordi vi snart innfører screeningen i uke 11-14, der denne preeklampsi-utredningen kan inngå. Det foreligger publisert kunnskap fra Storbritannia og Kina bla annet.

-Vanlige kliniske metoder, som vi bruker i dag, treffer ikke like godt på å predikere hvem som får tidlig preeklampsi. ASA gis derfor til grupper som ikke hadde trengt det, samt ikke gitt til grupper som burde hatt det.

Innspill 3. Veldig spennende prosjekt, men det underselges vel noe hva dette vil kreve av ressurser (tid + penger)? Det er selvsagt veldig positivt at vi finner disse risikopasientene, men det kreves noe mer enn penger til blodprøver.

-Screeningprogrammet innebærer en systematisk opplæring av ul-operatører i å detektere

NYE METODER

«fosteravvik». Ikke at dette nødvendigvis er så komplisert, men det krevet et utvidet opplæringsprogram enn hva som nå er i ferd med å bli innført.

-Tilleggsundersøkelsen vil kreve ekstra tid i forbindelse med konsultasjonen.

-En stor andel av disse undersøkelsene vil bli gjort av jordmødre. De har ikke forskrivningsrett, en lege må kobles inn for alle for å forskrive til alle som skal ha ASA. Og for alle som settes på ASA, så vil vi også få flere pasienter som må følges i svangerskapet.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

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

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen.

*Hdir. ser behov for å drøfte type metodevurdering i Bestillerforum.

* Hdir. mener at dette forslaget ikke er et nasjonalt screeningprogram (verken i omfang, organisering, beslutninger eller behov for politisk forankring etc.). Begrepet screening i seg selv benyttes i mange sammenhenger uten at det er snakk om et nasjonalt screeningprogram.

* Forslaget innebærer en endring av oppfølging/tilbud til gravide, og ikke et nasjonalt screeningprogram. Hdir. mener derfor saken hører hjemme i Nye Metoder, og ikke skal oversendes Hdir.

* Det er viktig å avklare gjennom metodevurderingen hva ressursbehov/ kostnader blir ved en evt. innføring av tilbudet, sammenliknet med dagens praksis.

* Forslag om ny algoritme for preeklampsi er ikke et nasjonalt screeningprogram, men sak som gjelder test i livmorhalsprogrammet gjelder et nasjonalt screeningprogram.

* Hdirs Kommentarer til innspill fra Roche Diagnostics Norge (Roche):

Roche viser til to tidligere saker i Nye Metoder:

1. Sak om blodprøvebasert test for preeklampsi ([ID2021_033](#)).

Denne saken gjaldt bruk av test etter 20 svangerskapsuke. Det er noe ulike saker, ettersom sak om blodprøvebasert test kun gjaldt testen, og dessuten gjaldt saken bruk av test etter 20. svangerskapsuke. Men Hdir. er enig med Roche i at Bestillerforum og FHI må se sakene i en sammenheng. Roche har sendt inn ny informasjon om testen og saken om blodprøvebasert test skal så vidt vi forstår behandles på nytt i Bestillerforum?

2. Sak om test i Livmorhalsscreening ([ID2019_009](#)) viser til et forslag som gjelder

livmorhalsscreening, som i Norge er et nasjonal screeningprogram.

Saker som gjelder opprettelse av nye nasjonale screeningprogrammer eller endringer av de eksisterende screeningprogrammene skal behandles av Hdir., ikke Nye Metoder, jfr. avklaring med HOD for prosess ved nasjonale screeningprogrammer.

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	Kjell Å. B. Salvesen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Kvinneklinikken, St. Olavs hospital HF
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	pepes@ntnu.no
Dato for innsending av forslag	21.01.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Screening for preeklampsi i første trimester

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ønsker en vurdering av innføring av screening for preeklampsi i første trimester med en algoritme som inneholder risikofaktorer, gjennomsnittsblodtrykk (MAP), ultralyd av uterinarterier (gjennomsnitts pulsatilitsindeks UTaPI) og blodprøve (serum PLGF). Algoritmen regner ut individuell risiko for utvikling av preeklampsi. Kvinner med risiko > 1:100 settes på ASA profylakse 150 mg daglig fram til uke 36. Det er vist i en randomisert kontrollert studie (Rolnik 2017) at dette vil redusere forekomst av preterm preeklampsi med 62% sammenliknet med dagens screeningprogram som baserer seg på risikofaktorer alene.

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

To til åtte prosent av alle gravide kvinner i verden får preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Preeklampsi kan være en livstruende tilstand som krever sykehusinnleggelse og tett overvåkning av mor og foster i siste del av svangerskapet.

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Nye metoder gjort en fullstendig metodevurdering av sikkerhet, klinisk effekt, prediktiv nøyaktighet og kostnadseffektivitet av blodbaserte tester for gravide ved mistanke om preeklampsi fra 20. svangerskapsuke. Rapporten kom i 2020. Slike tester har imidlertid liten klinisk interesse fordi de ikke kan påvirke sykdommen, bare bidra til tidligere diagnose. Det er godt dokumentert at screening for preeklampsi må skje i første trimester slik at profylakse med acetylsalicylsyre (ASA) kan gis før uke 16. ASA profylakse kan forebygge (tidlig innsettende og alvorlig) preeklampsi, men ikke dersom det gis etter uke 16.

FIGO (den internasjonale organisasjonen for gynekologi og obstetikk) anbefaler at screening for preeklampsi bør utføres ved hjelp av risikofaktorer, blodtrykk, ultralyd av uterinarterier og blodprøver i uke 11-14. Imidlertid er forekomsten av preeklampsi lav i de nordiske land, og det bør gjøres kost-nytte beregninger i land med lav forekomst og god svangerskapskontroll før screening implementeres.

Stortinget vedtok i mai 2020 å tilby alle gravide kvinner ultralydundersøkelse i uke 11-14. Ultralyd er den mest kostnadskreven undersøkelsen som inngår i det foreslåtte screeningprogrammet for preeklampsi. Ekstra tidsbruk ved å måle blodstrøm i uterinarterier er minimal, slik at kostnaden for ultralyd bør kunne holdes utenfor en helse-økonomisk analyse. Sykehistorie med risikofaktorer og måling av blodtrykk gjøres også hos alle gravide kvinner og bør også kunne holdes utenfor en kostnadsanalyse. Det eneste «nye tiltaket» i det foreslåtte screeningprogrammet er innføring av en blodprøve (PLGF).

En fullstendig metodevurdering med helse-økonomisk analyse bør gjøres for Norge.

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

P: Gravide kvinner i svangerskapsuke 11-14

I: Screening med en algoritme som bruker risikofaktorer, gjennomsnittsblodtrykk (MAP), ultralyd av uterinarterier (gjennomsnitts pulsatilitsindeks UTaPI) og blodprøve (serum PLGF). Algoritmen regner ut individuell risiko for utvikling av preeklampsi. Kvinner med risiko > 1:100 settes på ASA profylakse 150 mg daglig fram til uke 36.

C: Sammenlikne denne intervensjonen med dagens screeningprogram som består av risikofaktorer og profylakse med ASA 75 mg eller 150 mg (valgfritt) etter kriterier listet i norsk veileder for fødselshjelp 2020.

O: Forekomst av preeklampsi (totalt, før 37 uker og før 34 uker). Kost-nytte beregninger for Norge.

*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 Norge har vi hatt screening for preeklampsi i snart 100 år (urinundersøkelse av gravide fra 1930 tallet - senere ble det også innført blodtrykksmålinger gjennom svangerskapet). Dette skjer i den alminnelige svangerskapsomsorgen.

Screening med risikofaktorer og blodtrykk/urinundersøkelser kan bare identifisere ca 40-50% av alle kvinner som utvikler preterm preklampsi med en falsk positiv rate på ca 10%. I følge en studie fra dansk fødselsregister har man ikke lyktes å redusere forekomst av preeklampsi med dagens screeningmodell og behandlingsopplegg.

Det foreslåtte screeningprogrammet har sensitivitet 96% for preeklampsi < 34 uker og 76% for preterm preeklampsi ved falsk positiv rate 10%, og kan redusere preterm preeklampsi med ca. 60%.

Det nye screeningprogrammet skal erstatte dagens tilbud (selv om det egentlig kommer i tillegg til dagens tilbud, fordi risikofaktorer er en del av den nye prediksjonsmodellen).

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 er tatt i bruk i noen andre land.

Metoden er prøvd ut i forskning i Norge. Screentox studien omfattet 640 gravide i Trondheim i 2010-2012 (Skråstad 2014). Ultralydundersøkelsene ble utført av spesialopplærte jordmødre innenfor en tidsramme på 30 min. I tillegg ble det tatt blodtrykk og blodprøver av en forskningsassistent. Konklusjon: Dette er gjennomførbart i Norge, og undersøkelsene må ikke gjøres av lege.

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

Legemiddel	☐
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Ultralydapparater
Analyse av PLGF

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

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

Eventuelle kommentarer:

Spesialisthelsetjenesten vil få ansvaret for ultralydscreening i uke 11-14 fra 01.01.2022. Blodtrykk og risikofaktorprofil evalueres i primærhelsetjenesten, men oppstart av ASA profylakse til gravide gjøres i spesialisthelsetjenesten også ved dagens tilbud.

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

Ja ☒ Nei ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Helsedirektoratet har retningslinjer for svangerskapsomsorgen der screening med risikofaktorer og blodtrykk inngår (dagens praksis).
Tillegg av ultralyd og blodprøver inngår ikke i dagens anbefalinger/retningslinjer, men er beskrevet i Veileder for fødselshjelp 2020.

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

Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Fagområde: Fødselshjelp og kvinnesykdommer
Studiepopulasjon: Alle gravide i Norge. Angår derfor også fastleger og kommunejordmødre foruten de gravide selv.

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

Preeklamsi kan være en alvorlig tilstand med risiko for død og morbiditet hos mor og barn

Forventet effekt

Ca 60% reduksjon av preterm preeklamsi

Sikkerhet og bivirkninger

ASA profylakse 150 mg gir økt risiko for blødning under fødsel, men er likevel ansett for å være trygt å bruke.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Norge har årlig ca 55 000 fødsler.

Totalt antall pasienter med preeklampsi i Norge er ca 1800 per år. Av disse er ca 600 preterm preeklampsi. Ny algoritme kan forhindre ca 60% av preterm preeklampsi.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Fordi det er vedtatt å innføre tilbud om ultralyd i uke 11-14 til alle gravide fra 2022, vil det være minimale ekstrakostnader ved å innføre screeningprogrammet. Ekstrakostnader vil i hovedsak være analyse av en blodprøve (PIGF).

Likevel er det viktig å gjøre en fullstendig metodevurdering for å undersøke om preeklampsi-screening alene kan forsvare innføring av ultralyd i uke 11-14 (er helse-økonomisk lønnsomt for Norge - gitt dagens lave forekomst av preeklampsi og godt fungerende svangerskapsomsorg).

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

Myrhaug HT, Reinart LM, Stoinska-Schneider A, Hval G, Movik E, Brurberg KG, Flottorp SA. Safety, clinical effectiveness, predictive accuracy and cost effectiveness of blood based tests for women with suspected preeclampsia: a health technology assessment 2020. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2020.

Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 Aug 17; 377 (7): 613-22.

Poon LC, Shennan A, Hyett JA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 145 Suppl 1: 1-33.

Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-nummer IS-2735. ISBN: 978-82-8081-526-2.

Staff AC, Kvie A, Langesæter E et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklamsi. Veileder i fødselshjelp. Norsk gynekologisk forening, Legeforeningen, 2020.

Allotey J, Snell KI, Smuk M and the IPPIC Collaborative Network. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2020 Dec; 24(72): 1-252 doi: 10.3310/hta24720 PMID 33336645.

Snell KIE, Allotey J, Smuk M and the IPPIC Collaborative Network. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. *BMC Med* 2020 Nov 2; 18(1): 302 doi: 10.1186/s12916-020-9. PMID 33131506.

Skråstad R, Hov G, Blaas HG, Romundstad P, Salvesen K. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG* 2014 Dec 4. doi: 10.1111/1471-0528.13194. PMID: 25471057

Skråstad RB, Hov GG, Blaas HG, Romundstad PR, Salvesen KÅ. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(12):1238-47. doi: 10.1111/aogs.12479. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25146367.

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

Elecsys immunoassay
Triage PLGF test
Delfia Xpress PLGF 1-2-3 test
Brahms PLGF test

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

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ingen interessekonflikter.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

1.1 Oppsummering

Forslag fra Kvinnekliviken ved St. Olavs Hospital om innføring av et systematisk screeningprogram med algoritme. Prinsippet går ut på å screene gravide i svangerskapsuke 11-14, og gjennom vurdering av maternelle risikofaktorer og fysiologiske tester (blodtrykksmåling, blodgjennomstrømning i uterinarterier (via ultralydundersøkelse), og blodprøve for deteksjon av «*placental growth factor*»; PIGF), skal algoritmen estimere risiko for å kunne utvikle preeklampi i løpet av svangerskapet. Gravide med risiko skal kunne tilbys tidlig profylaktisk behandling med ASA.

Populasjon: gravide i svangerskapsuke 11-14

Komparator: screening uten algoritme

Intervensjon: screening med algoritme som regner ut individuell risiko for utvikling av preeklampi, basert på risikofaktorer, gjennomsnittsbloodtrykk, ultralyd av uterinarterier, og blodprøve for PIGF

Utfall: Forekomst av preeklampi før uke 34, og før uke 37; kost-nytte.

Forslag til fagekspert: Gynekologer, fødselsleger

1.2 Metodetype

Prosedyrer og organisatoriske tiltak

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Gynekologiske sykdommer og fødsel
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

Kommentar: Ikke relevant

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering

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

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

Kommentar: screeningprogrammet er relevant for vurdering på nasjonalt nivå, og det er rimelig å anta at programmet vil kunne påvirke blant annet kostnadsvurderinger og organisatoriske forhold i svangerskapsomsorgen. Det kan derfor være relevant å gjennomføre en fullstendig metodevurdering. Det er imidlertid Helsedirektoratet som har ansvar for nasjonale screeningprogram, og tidligere forslag til Nye Metoder om endringer i screeningprogram (f.eks. screeningprogram for nyfødte, ID2020_016) har blitt oversendt Helsedirektoratet. Det bør derfor avklares om forslaget skal oversendes Helsedirektoratet.

2. Punktoppsummering

ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

2.1 Om metoden

- Det foreslås innføring av et systematisk screeningprogram i svangerskapsomsorgen, der gravide i svangerskapsuke 11-14 skal testes spesifikt for risiko for å kunne utvikle svangerskapsforgiftning (preeklampsi)
- Preeklampsi er en progressiv svangerskapskomplikasjon som kan oppstå i siste halvdel av svangerskapet, og som kjennetegnes av blant annet hypertensjon
- I 2019 var det ca. 25 tilfeller av preeklampsi per 1000 fødsler i Norge
- Prinsippet for screeningprogrammet er at en algoritme skal estimere risikoen for å utvikle preeklampsi, basert på flere variabler:
 - Maternelle risikofaktorer: f.eks. alder >40 år, overvekt, førstegangsfødende, o.l.
 - Gjennomsnittsbloodtrykk
 - Ultralyd av blodgjennomstrømning i uterinarterier
 - Blodprøve for deteksjon av PIGF
- Hensikten med tidlig screening er å fange opp gravide med høy risiko for preeklampsi, slik at man kan starte profylaktisk behandling med daglig lavdose acetylsalisylsyre (ASA) før svangerskapsuke 16.
- Potensiell risiko: falskt positivt estimat for preeklampsirisiko kan medføre at gravide uten høy risiko for preeklampsi behandles unødvendig med ASA

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Metodevurderinger

- FHI (2020): har undersøkt blodbaserte tester til bruk ved mistanke om preeklampsi (oppdrag fra Nye Metoder: ID2018_049).
- NICE (2019): har undersøkt hvilke tester eller prediksjonsmodeller som er nøyaktige nok til å kunne identifisere gravide med risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner som følge av preeklampsi
- NIHR (2020): har vurdert eksisterende prediksjonsmodeller for preeklampsi, utviklet og validert (egne) prediksjonsmodeller, samt til estimert prognostisk verdi av individuelle markører

Retningslinjer

- Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen (Helsedirektoratet), og Veileder for Fødselshjelp (Norsk Gynekologisk Forening)
- Har identifisert 3 nyere retningslinjer (2018-2020) som omtaler/diskuterer muligheter for prediksjon av preeklampsi gjennom screening med biokjemiske og biofysiske markører, i tillegg til maternelle risikofaktorer

2.2 Om helseøkonomi

- Eventuell endring i screeningprogrammet i svangerskapsomsorgen på nasjonalt nivå vil kunne medføre budsjettmessige konsekvenser som følge av:
 - Økning i kostnader forbundet med utvidet screening: alle gravide
 - Økning i kostnader forbundet med profylaktisk behandling med ASA: flere gravide kan bli indentifisert/klassifisert som høyrisiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner under svangerskapet
 - Reduserte kostnader/besparelser forbundet med unngåtte tilfeller av alvorlige komplikasjoner (unngått behandling og oppfølging)
- Å kunne identifisere gravide med risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner som følge av preeklampsi og tilby en effektiv forebyggende behandling med ASA tidlig i svangerskapet vil kunne medføre helsegevinst målt med flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) på individ og populasjons nivå

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det foreslåtte screeningprogrammet likner på dagens tilbud gjennom svangerskapsomsorgen, men med noen endringer; som bl.a. tilleggsundersøkelser med blodprøve av biokjemisk markør (PIGF), samt ultralydundersøkelse av blodgjennomstrømning i uterinarteriene
- Innføring av foreslått screeningprogram i svangerskapsomsorgen er relevant for vurdering på nasjonalt nivå, og det er rimelig å anta at programmet kan påvirke kostnad-nytte-vurderinger, samt organisatoriske forhold.
- Ettersom Helsedirektoratet har ansvar for nasjonale screeningprogram bør det avklares om forslaget skal oversendes Helsedirektoratet

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

Generisk navn	Systematisk screening for svangerskapsforgiftning før svangerskapsuke 16
Produktnavn	Ikke relevant
Produsenter	Ikke relevant

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Forslaget fra Kvinneklinikken ved St. Olavs Hospital foreslår innføring av et systematisk screeningprogram, hvor gravide kvinner i første trimester (svangerskapsuke 11-14) spesifikt testes for risiko for å kunne utvikle svangerskapsforgiftning (preeklampsi) i løpet av svangerskapet. Prinsippet for screeningen er å estimere den totale risikoen for å utvikle preeklampsi gjennom vurdering av risikofaktorer (f.eks. alder >40 år, overvekt, førstegangsfødende, o.l.) opp mot flere fysiologiske tester, som gjennomsnittsblodtrykk, ultralyd av blodgjennomstrømning i uterinarterier, og blodprøve for deteksjon av «<i>placental growth factor</i>» (PIGF). Tidlig screening for preeklampsi med bruk av ulike dataverktøy har blitt undersøkt, der algoritmer kalkulerer risikoen basert på klinisk informasjon og tester [1-5]. Ifølge forslaget har screeningprogrammet en sensitivitet på 96% for preeklampsi innen 34. svangerskapsuke, og 76% for preterm preeklampsi (dvs. i svangerskapsuke 34-37).
Potensiell nytte	Hensikten med tidlig screening er å kunne fange opp gravide med høy risiko for å utvikle preeklampsi, slik at man kan starte profylaktisk behandling med daglig lavdose acetylsalisylsyre (ASA; 75-150 mg). Optimal profylaktisk effekt av ASA oppnås når behandlingen startes <i>før</i> svangerskapsuke 16, da oppstart <i>etter</i> svangerskapsuke 16 er vist å ha liten effekt [6, 7]. Ifølge forslaget skal screeningprogrammet kunne redusere preterm preeklampsi (dvs. i svangerskapsuke 34-37) med 60%.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ifølge forslagsstiller har det foreslåtte screeningprogrammet en falsk positivrate på 10%, som tilsvarer falsk positivrate for screening med kun risikofaktorer, blodtrykk og urinundersøkelser (som gjøres i svangerskapsomsorgen i dag). Ved et falskt positivt prøvesvar identifiseres det høy risiko for å utvikle preeklampsi selv om man ikke har det. Ettersom hensikten med screening er å starte tidlig profylaktisk behandling med lavdose ASA hos gravide med høy risiko for preeklampsi, risikerer man ved falskt positivt prøvesvar at gravide <i>uten</i> høy risiko for preeklampsi behandles unødvendig med ASA.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Preeklampsi (eller svangerskapsforgiftning) er en form for svangerskapskomplikasjon som kan oppstå i siste halvdel av svangerskapet (eller under fødsel eller første dager etter fødsel) [8-10]. Kliniske tegn på preeklampsi inkluderer nylig oppstått og vedvarende høyt blodtrykk (hypertensjon) med ≥ 140 mmHg systolisk (over) trykk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk (under) trykk, samt påvisning av proteiner i urin (proteinuri), og/eller organ dysfunksjon (f.eks. lungeødem, hodepine, og synsforstyrrelser) [7, 8, 10]. Selv om den bakenforliggende årsaken til preeklampsi er ukjent, kan det virke som om det er en feilfunksjon i endotelcellene (som kler innsiden av blodåreveggene), i mange organer som fører til de forandringene som oppstår ved preeklampsi [9]. For eksempel vil graviditet normalt sett føre til remodellering av blodårer i mors livmor for å sørge for optimal blodtilførsel til morkaken (placenta) [9]. Ved preeklampsi vil imidlertid manglende remodellering av disse blodårene kunne føre til begrenset blodtilførsel til placenta [8-10].

	Preeklampsi som oppstår før svangerskapsuke 34 er oftere forbundet med tilveksthemming hos barnet og alvorligere symptomer hos mor, sammenliknet med preeklampsi som oppstår etter svangerskapsuke 34 [8, 11]. Gjennom svangerskapet kan preeklampsi forverres og gi alvorlige kliniske tegn og symptomer, inklusiv generaliserte tonisk-kloniske anfall (eklampsi), som igjen vil kunne gi økt risiko for morbiditet og mortalitet hos både mor og barn [9, 12]. Risikofaktorer for preeklampsi inkluderer blant annet høy alder (>40 år), å være førstegangsfødende, tidligere gjennomgått svangerskap med preeklampsi, samt diverse andre sykdommer som f.eks. diabetes eller nyresykdom [8, 10]. Ifølge medisinsk fødselsregister var det i Norge i 2019 1364 svangerskap med preeklampsi av totalt 54 407 fødsler (25,1 per 1000 fødsler), og 18 svangerskap med eklampsi (0,3 per 1000 fødsler) [13].
Dagens behandling	I svangerskapskontrollen i første trimester (ca. uke 6-12) omfatter konsultasjonen blant annet diskusjon rundt den gravides levevaner, og anamnese (sykehistorie), samt ulike kliniske undersøkelser til screening, som urinprøve og blodtrykk [11]. I nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen er det også anbefalt med blodtrykksmåling og proteinanalyse i urin ved hver svangerskapskonsultasjon [11]. Videre anbefaler Norsk Gynekologisk Forening å behandle kvinner med høy risiko for preeklampsi profylaktisk med daglig lavdose ASA fra svangerskapsuke 12 frem til fødsel (75 mg) eller frem til svangerskapsuke 36 (150 mg) [7].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke relevant</i>

3.2 Referanser

1. Skråstad, R.B., et al., *Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms*. Bjog, 2015. **122**(13): p. 1781-8.
2. Skråstad, R.B., et al., *A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(12): p. 1238-47.
3. Oliveira, N., et al., *First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(3): p. 279-85.
4. Park, F.J., et al., *Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2013. **53**(6): p. 532-9.
5. Rocha, R.S., et al., *Comparison of three algorithms for prediction preeclampsia in the first trimester of pregnancy*. Pregnancy Hypertens, 2017. **10**: p. 113-117.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists, *ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(1): p. e44-e52.
7. Staff, A., et al., *Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi*, in *Veileder i fødselshjelp*. 2020, Norsk gynekologisk forening Norge.
8. August, P. and B.M. Sibai. *Preeclampsia: Clinical features and diagnosis*. [Nettside] 2012 21.01.2021 [cited 23.03.2021; Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1.
9. Nesheim, B.-I. *Svangerskapsforgiftning* [Nettside] 2020 13.11.2020 [cited 23.03.2021; Available from: <https://sml.snl.no/svangerskapsforgiftning>.
10. Walker, J.J. and L. Morley. *Pre-eclampsia*. [Nettside] 2020 18.02.2020 [cited 23.03.2021; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326>.
11. Helsedirektoratet, *Svangerskapsomsorgen*. 2018, Helsedirektoratet: Norge. p. 57.
12. Norwitz, E.R. *Eklampsi*. [Nettside] 2020 22.05.2020 [cited 23.03.2021; Available from: https://www.uptodate.com/contents/eclampsia?search=eclampsia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
13. Folkehelseinstituttet. *Medisinsk fødselsregister - statistikkbank*. [Database] [cited 23.03.2021; Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har funnet flere studier som har undersøkt effekt av tidlig screening for preeklampsi med bruk av ulike dataverktøy, der algoritmer kalkulerer risikoen basert på klinisk informasjon og tester [1-5]. Det er også flere pågående kliniske studier som undersøker effekt av algoritmebasert screening for preeklampsi (se under).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Gravide > 18 år, n=1000	Screening for preeklampsi- risiko, med algoritme (FMF)	Ingen	Gjennomførbarhet, nøyaktighet, etc	NCT04412681	Recruiting 2022 Canada
Gravide > 18 år, n=6560	Observasjonsstudie: screening for preeklampsi- risiko, med software. ASA gis ved høy risiko.	Ingen	Diagnose preeklampsi, tidlig preeklampsi, graviditetsindusert hypertensjon, etc	NCT04767438	Not yet recruiting, 2022 Spania
Gravide > 18 år, n= 20 000	Observasjonsstudie: screening for preeklampsi- risiko, med algoritme (FMF).	Ingen	Preeklampsi, preterm preeklampsi, tidlig preeklampsi, etc	NCT03831490	Recruiting 2021 Sverige
Gravide, n=52 920	Screening for preeklampsi i første trimester. ASA gis ved høy risiko	Standard prenatal oppfølging	Fødsel med preterm preeklampsi, uønskede hendelser, neonatal mortalitet, etc	NCT03941886	Recruiting, 2023 Asia

FMF: Fetal Medicine Foundation

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metodevurdering – Norge I 2020 ferdigstilte Folkehelseinstituttet (FHI) en metodevurdering som undersøkte klinisk effekt, sikkerhet, og kostnadseffektivitet av blodbaserte tester til bruk ved mistanke om preeklampsi [14]. Oppdraget ble gitt fra Nye Metoder (ID2018_049) basert på forslag fra Roche Diagnostics Norge. Basert på metodevurderingen av 2020, ble det i Beslutningsforum 31.08.2020 besluttet ikke å innføre blodbaserte tester for preeklampsi. Retningslinjer – Norge Anbefalinger angående utredning for, samt behandling av preeklampsi nevnes i nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen fra Helsedirektoratet (2018) [11], samt i Veileder for Fødselshjelp fra Norsk Gynekologisk Forening (2020) [7].
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Retningslinjer – internasjonalt Gjennom et systematisk søk har vi identifisert tre nyere retningslinjer, fra henholdsvis australske helsemyndigheter (2018), International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP; 2018), og American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG; 2020), som alle omtaler/diskuterer muligheter for prediksjon av preeklampsi gjennom screening med biokjemiske og biofysiske markører, i tillegg til maternelle risikofaktorer [15-17]. I tillegg har vi identifisert en retningslinje fra NICE (2019) som omhandler diagnose og behandling av hypertensjon ved graviditet [18]. Metodevurderinger/systematiske oversikter – internasjonalt Vi har identifisert tre metodevurderinger som omhandler screening for preeklampsi; to fra Storbritannia; henholdsvis NICE og NIHR, og én fra USA. Metodevurderingen fra NICE (evidence review; 2019) har undersøkt hvilke tester eller prediksjonsmodeller som er nøyaktige nok til å kunne identifisere gravide med risiko for å utvikle alvorlige

	komplikasjoner som følge av preeklampsi [19]. Denne metodevurderingen inngår i NICE sine retningslinjer for diagnose og behandling av hypertensjon ved graviditet [18]. Metodevurderingen fra NIHR (National Institute for Health Research; 2020) hadde som hensikt å vurdere eksisterende prediksjonsmodeller for preeklampsi, å utvikle og validere (egne) prediksjonsmodeller, samt til å estimere prognostisk verdi av individuelle markører [20]. Metodevurderingen fra USA (<i>evidence review</i>; 2017) har undersøkt effekt av screening for preeklampsi, men med fokus på blodtrykksmålinger og særlig proteinanalyse i urin [21]. Pågående arbeid I USA er det et pågående arbeid med å oppdatere retningslinjer vedrørende profylaktisk bruk av ASA til gravide med risiko for preeklampsi [22].
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert metodevarsel som omhandler screening for preeklampsi ved hjelp av algoritme.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

1. Skråstad, R.B., et al., *Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms*. Bjog, 2015. **122**(13): p. 1781-8.
2. Skråstad, R.B., et al., *A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(12): p. 1238-47.
3. Oliveira, N., et al., *First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(3): p. 279-85.
4. Park, F.J., et al., *Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2013. **53**(6): p. 532-9.
5. Rocha, R.S., et al., *Comparison of three algorithms for prediction preeclampsia in the first trimester of pregnancy*. Pregnancy Hypertens, 2017. **10**: p. 113-117.
7. Staff, A., et al., *Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi*, in *Veileder i fødselshjelp*. 2020, Norsk gynekologisk forening Norge.
11. Helsedirektoratet, *Svangerskapsomsorgen*. 2018, Helsedirektoratet: Norge. p. 57.
14. Myrhaug, H.T., et al., *Safety, clinical effectiveness, predictive accuracy and cost effectiveness of blood based tests for women with suspected preeclampsia: a health technology assessment*. 2020, Folkehelseinstituttet: Norge.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222*. Obstet Gynecol, 2020. **135**(6): p. e237-e260.
16. Brown, M.A., et al., *Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice*. Hypertension, 2018. **72**(1): p. 24-43.
17. Australian Government Department of Health, *Clinical practice guidelines - Pregnancy care*. 2020, Australian Government Department of Health: Canberra, Australia. p. 340.
18. National Institute for Health and Care Excellence, *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. 2019, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
19. National Institute for Health and Care Excellence, *Hypertension in pregnancy - Evidence review for prediction of complications in pre-eclampsia*. 2019, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
20. Allotey, J., et al., *Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis*. 2020, National Institute for Health Research.
21. Henderson, J.T., et al., *Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2017, Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services: USA.
22. U.S. Preventive Services. *Aspirin Use to Prevent Morbidity and Mortality From Preeclampsia: Preventive Medication*. [Nettside] 2021 17.02.2021 [cited 26.03.2021; Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-update-summary/aspirin-use-to-prevent-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality-preventive-medication1>.

5. Versjonslogg

ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
29.03.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021-033
Metodens tittel:	Screening for preeklampsi i første trimester

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kirsten Hald
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk Gynekologisk Forening
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	khald@online.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Styret i Norsk Gynekologisk Forening har gjennomgått forslaget til screening for preeklampsi på styremøte den 2.mars 2021. Vi har følgende innspill: Vi er enig i at den foreslåtte screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme vil være nyttig for å oppdage og forebygge svangerskapsforgiftning og premature fødsler slik det er beskrevet i forslaget. Vi er imidlertid ikke enig i forslagstillers beskrivelse av nødvendig ekstra ressursbruk for innføring av metoden. I forbindelse med innføring av tilbudet om tidlig ultralydundersøkelse til alle gravide kvinner må det ved denne screeningsprosedyren inngå undersøkelse av arteria uterina. Dette vil være et tilleggs element som krever opplæring og som vil forlenge tiden for ultralydundersøkelsen noe. Ved unormale funn ved denne undersøkelsen og/eller av blodprøveanalysen kreves ekstra legekonsultasjon med vurdering og eventuell oppstart av behandling. Avdekking av flere risikosvangerskap vil kreve mer oppfølging i spesialisthelsetjenesten, men dette vil jo bli kompensert for i andre enden ved forebygging av alvorlig sykdom hos mor og barn. Vi mener at dette bør tas med i kost-nytte analysen og at

tilstrekkelig ekstra ressurser vil bli stilt til rådighet ved innføring av denne metoden for å forbedre utfallet av svangerskap for både mor og barn.

Punkt 4,5,6 og 7 er allerede besvart av forslagstiller og vi har ingen ytterligere kommentarer til disse.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Ingen interessekonflikter

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_033
Metodens tittel:	Screening av svangerskapsforgiftning

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Tove Ofstad
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Diagnostics Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Tove.ofstad@roche.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Biomarkøren PIGF kan benyttes til første trimester screening, og den kan også benyttes i andre/tredje trimester i kombinasjon med sFlt-1, da med tanke på å utelukke preeklampsi ved mistanke om dette, ref tidligere sak i 2020 : ID 2018_049 PIGF som markør er aktuell i kombinasjon med andre parametere for screening av kvinner i 1. trimester som risikostratifisering for senere i svangerskapet å utvikle preeklampsi. Ved å sette inn behaldling med acetylsalisylsyre hos kvinner med høy risiko, kan man redusere risikoen for å utvikle preeklampsi. Markøren er også aktuell sammen med sFlt-1 i 2./3. trimester for å utelukke mistanke om preeklampsi hos kvinner hvor preeklampsi er mistenkt men ikke bekreftet. ID2021_033 omhandler 1 trimester screening iht preeklampsi, dette er også nevnt som alternativ bruksområde i sak ID2018_049, hvor fokuset var 2/3 trimester og håndtering av

mistanke om preeklampsi. Sakene benytter samme markør, ergo 2 bruksområder- samme instrumentering, og derfor ville det være hensiktsmessig å se disse sakene i sammenheng.

Sak ID2018_049 konkluderte i beslutningsforum at man innen 1 år etter beslutningen, med nye data skulle kunne se på saken på nytt. Siden den tid er det sendt inn en rapport som beskriver bruk av PLGF i 1/2/3 trimester, med oppdatert dokumentasjon, til NyeMetoder (desember 2020), samt publikasjon innsendt til NyeMetoder i februar/mars 2021. Ved en evt. ny gjennomgang, bør man også ha en ny beregning av kostnader.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Videre vil vi utfordre på sak ID2021-033 vs sak ID2019_009.
ID2021_033 beskriver en test i tillegg til 1 trimester screeningsprogrammet, som skal gi en bedre pasient håndtering.
I sak ID2019_009 beskrives en test i tillegg til livmorhalsscreeningsprogrammet, som skal gi en bedre pasienthåndtering. Mht denne saken, ble det diskutert rundt screeningsprogram og tester, og at dette ble konkludert løftet ut av NyeMetoder iht styringsstruktur av nasjonale screeningsprogram.
Har betingelsene endret seg, slik at denne saken kan gå til en bestilling? Hvordan skal leverandører forstå evt forholde seg til kriterier og screenings mht NyeMetoder hvis denne går igjennom og ikke sak ID2019_009?

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:

Innsender er ansatt i Roche Diagnostics Norge, er med i den nasjonal referansegruppen for NyeMetoder som medlemsrepresentant i fra Melanor og har vært det siden oppstart 2013. Kjenner systemet godt. Har vært ansvarlig for innsendelsen av sak ID2019_009, samt ID2018_049 som er omtalt i dette innspillet.

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_033: <i>tittel</i>		
Ny metode for screening for svangerskapsforgiftning		
Spørsmål	Faglige innspill	
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har kompetanse om forutsetninger for og beregning av effekt av screeningprogrammer. Jeg har publisert artikler i høyt rangerte vitenskapelige tidsskrifter om prediktive markører for svangerskapsforgiftning.	
Er det klinisk behov for metoden?	Nei	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Metoden er ikke tatt i bruk	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Kanskje. Men det forutsetter at personer som gjør metodevurderingen har kompetanse om screening som forebyggende virkemiddel	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Tja. Det finner ingen studier, så vidt jeg vet, om effekt av det foreslåtte screeningprogrammet. Bare effekt av behandlingen.	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Norge har allerede et screeningprogram for svangerskapsforgiftning som omfatter omtrent en halv million konsultasjoner i svangerskapsomsorgen årlig.	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er viktig å vurdere en evt. gevinst mot bivirkninger av screening; økonomiske kostnader, mange falske positive (kanskje 10% av alle gravide), alternativ bruk av ressurser og tid, mulige bivirkninger av behandling/intervensjon. Det er særlig viktig å vurdere risiko for bivirkninger av intervensjon i svangerskapsomsorgen. Det er både mor og barn som evt. kan påføres bivirkninger.	
Avsender av faglig innspill: Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Eskild	Advelingsoverlege for Forskningsavdelingen Professor 2	Kvinneklinikken, Ahus 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 ID2020_xxx: Screening for preeklampsi i første trimester	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Høy (Annetine Staff forsker på biomarkørene som brukes i denne screeningen, og var faglig rådgiver for utredningen som FHI gjorde i 2020, sammen med bla forslagsstiller Pepe Salvesen): Hun har skrevet en artikkel på norsk for Norsk Gyn Forenings fagtidsskrift «Gynekologen» (side 22-25, utgave 3, 2020), som vedlegges, som omhandler nettopp nye muligheter for preeklampsi-screening med innføring av tilbud om ultralydscreening i Norge i uke 11-14.
Er det klinisk behov for metoden?	JA, det er et potensiale for å bedre forebygge tidlig preeklampsi (med aspirinprofylakse til kvinner med høy risiko), noe som er viktig spesielt for å redusere prematuritet for barna
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke brukt i Norge før, men kjenner metoden godt fra andre lands forskning og implementering, blant annet i Storbritannia
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, fordi vi snart innfører screeningen i uke 11-14, der denne preeklampsi-utredningen kan innngå-
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja,; Storbritannia og Kina bla.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Vanlige kliniske metoder, som vi bruker i dag, som ikke treffer like godt på å predikere hvem som får tidlig preeklampsi. Aspirin gis derfor til grupper som ikke hadde trengt det, samt ikke gitt til grupper som BURDE hatt det, for å forebygge tidlig preeklampsi
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Se gjerne artikkel av Staff A i «Gynekologen», Medlemsblad for Norsk Gynekologisk Forening, 3:2020, side 22-25.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aase Pay	Fung. Avdelingsleder, Fødeavdelingen	OUS
Annetine Staff	Forskningsleder, Kvinneklinikken	OUS

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

--

Screening for PE

Det er flott med en kostnads-nyttevurdering av dette for Norge.

Noen kommentarer:

Salvesen (forslagsstiller) sier at det vil være minimalt med ekstra tid å innføre, da det kun er måling av A. uterina som vil komme i tillegg, og det går veldig fort. Han skriver at det jo måles BT på alle gravide uansett.

Jeg mener at det er litt overforenklet.

Hvis jeg ikke husker helt feil, måles BT i ASPRE-studien på begge armer, standardisert og kalibrert, etter noen (10?) minutters hvile. Dette kan ikke bare gjøres på ett minutt av den som tar tidlig UL.

Blodprøven antar jeg at det tas før UL-undersøkelsen sånn at analyseresultatet er kler til UL. Kan evt tas samme dag hvis man skaffer seg analyseutstyr.

I den studien fra Norge Salvesen refererer til var det en forskningsassistent som tok BT og blodprøve. Det vil kreve rom, utstyr (standardiserte BT målere og analyseutstyr til PLGF), organisasjon og personal. Det lar seg jo gjøre, men det er noe som må organiseres og anskaffes.

A.uterina er noe som mange fint kan lære, men det er enda en ting som vi da må lære alle som gjør tidlig UL.

I tillegg må noen legge inn disse data i et spesialprogram (f.eks Astraia) for å regne ut og dokumentere resultatet og beregne risiko. Per dags dato har vi det ikke, jeg har ikke fått greie på ennå om dette vil bli anskaffet til alle sykehus som skal ta tidlig UL. Man kan regne ut med en kalkulator på nettet, men det vil ta en del ekstra tid da det ville kommet i tillegg til dokumentasjon i journalsystemet.

Hvis det er grunnlag for å anbefale Albyl-E, må pasienten informeres, og skrives resept, dokumentere informasjon og plan. Hvem gjør det? Jordmor eller lege?

Jeg finner ikke algoritme i vedleggene, skulle gjerne sett den.

Veldig spennende prosjekt, men det underselges vel noe hva dette vil kreve av ressurser (tid + penger) ?

Noen kritiske kommentarer:

Screeningprogrammet innebærer en systematisk opplæring av ul-operatører i å detektere «fosteravvik». De læres *ikke* opp til å gjøre ul arteria uterina. Jeg sier ikke at dette nødvendigvis er så komplisert, men det krevet et utvidet opplæringsprogram enn hva som nå er i ferd med å bli innført.

Denne tilleggsundersøkelsen vil kreve ekstra tid i forbindelse med konsultasjonen... og jeg er også usikker på i hvilken grad alle de gravide har tatt bt og har en fullstendig sykehistorie. Vil lengre konsultasjoner gi færre konsultasjoner?

En stor andel av disse undersøkelsene vil bli gjort av jordmødre. De har ikke forskrivningsrett. Dvs at for hver eneste kvinne de finner som skal ha Albyl, så da må man koble inn en lege for å skrive resept.

Og for alle som settes på Albyl, så vil vi også få flere pasienter som må følges i svangerskapet. Det er selvsagt veldig positivt at vi finner disse risikopasientene, MEN det kreves noe mer enn penger til blodprøver.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_033

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen>

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

I forslaget står det at dette er et screeningprogram og Folkehelseinstituttet bruker også begrepet "screeningprogram". Helsedirektoratet viser til vår tidligere beskrivelse av nasjonale screeningprogrammer og prosess ved endring av disse eller opprettelse av nye programmer i notat av 2018.

Direktoratet mener at dette forslaget ikke er et nasjonalt screeningprogram (verken i omfang, organisering, beslutninger eller behov for politisk forankring etc.). Begrepet screening i seg selv benyttes i mange sammenhenger uten at det er snakk om et nasjonalt screeningprogram.

Forslaget om algoritme for screening i første trimester for risikofaktorer for preeklampsi innebærer en endring av oppfølging/tilbud til gravide, og ikke et nasjonalt screeningprogram. Vi mener derfor saken hører hjemme i Nye Metoder, og ikke skal oversendes direktoratet.

Det er viktig å avklare gjennom metodevurderingen hva ressursbehov/ kostnader blir ved en evt. innføring av tilbudet, sammenliknet med dagens praksis. Fra forslagstiller hevdes det at kostnadene er minimale da det allerede er bestemt innføring av Tidlig UL og NIPT. Ved beregning av kostnader må det tas høyde for at det er nødvendig med opplæring av ultralyddjormødrene ut over den kompetanseheving og opplæring som kreves til tidlig ultralyd. Det bør vurderes om innføring av foreslått metode/algoritme innebærer behov for ekstra tidsbruk/informasjon/ressurser, ut over det som er behov for ved innføring av tidlig ultralyd.

Usikker på om dette skal gjennomføres en enkel eller en fullstendig metodevurdering av dette. Foreslår at dette drøftes i Bestillerforum.

Øvrige kommentarer:

Dersom en ev. metodevurdering gjennomføres, og forutsatt at algoritmen er aktuell for innføring i Norge, mener vi at det bør vurderes innført som en pilot/utprøving med **evaluering** av tiltaket i Norge før man ev. innfører det som en ordinær og permanent ordning. En utprøving i Norge bør evalueres ift. både effekt og kostnad/nytte.

Kommentarer til innspill fra Roche:

Roche viser til to tidligere saker i Nye Metoder:

1. **sak om sak om blodprøvebasert test for preeklampsi ([ID2021_033](#)).**
vår kommentar: Denne saken gjaldt bruk av test etter 20 svangerskapsuke. Det er noe ulike saker, ettersom sak om blodprøvebasert test kun gjaldt testen, og dessuten gjaldt saken bruk av test etter 20. svangerskapsuke. Men vi er enig med Roche i at Bestillerforum og FHI må se sakene i en sammenheng. Roche har sendt inn ny informasjon om testen og saken om blodprøvebasert test skal så vidt vi forstår behandles på nytt i Bestillerforum?
2. **Sak om test i livmorhalsscreening ([ID2019_009](#))** viser til et forslag som gjelder livmorhalsscreening, som i Norge er et nasjonal screeningprogram.
Vår kommentar: Saker som gjelder opprettelse av nye nasjonale screeningprogrammer eller endringer av de eksisterende screeningprogrammene skal behandles av Helsedirektoratet, ikke Nye Metoder, jfr. avklaring med HOD for prosess ved nasjonale screeningprogrammer. (Vi viser til vår beskrivelse av dette i notat av november 2018, og HOD sin tilbakemelding våren 2020, som også Bestillerforum og sekretariatet er orientert om tidligere).

Forslag om ny algoritme for preeklampsi er ikke et nasjonalt screeningprogram, men sak som gjelder test i livmorhalsprogrammet gjelder et nasjonalt screeningprogram.

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

Navn: Bente Bryhn og Toril Kolås
E-post: Toril.Kolas@helsedir.no; bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.: 92823841

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 085-21 Oppsummering fra sekretariatet

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

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er leverandør Roche Norge AS.
- Revurdering av ID2016_046.
- Indikasjonen fikk MT i EMA og Norge i 2018.
- Nye data siden 2018 har styrket evidensen for effekt samtidig som prisen er redusert.
- Per i dag er det kjemoterapi med gemcitabine og karboplatin som er aktuell førstelinjebehandling for voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin. Kjemoterapi er generelt forbundet med flere bivirkninger enn immunterapi som atezolizumab.
- Behandlingen er ikke i bruk i norsk klinisk praksis men i andre land.
- Foreligger nye studiedata fra studien IMvigor130.
- Forslagsstiller har i etterkant av innsendt forslag opplyst om at de nylig har fått "real-world" data fra USA (ikke vedlagt sakspapirene).
- «In summary, real world data from a longitudinal, demographically and geographically diverse database containing electronic health record data from approximately 280 cancer clinics (~800 sites of care) including 3515 patients with metastatic bladder cancer, that were treated with systemic therapy in the first line setting between 01 April 2016 and 30 June 2020".

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):

- Forslagsstiller (Roche) ønsker at det revurderes om atezolizumab som monoterapi kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (la/m UC) der cisplatin ikke er egnet, og tumor har PD-L1-uttrykk over 5 %.
- Indikasjonen har MT, og har vært metodevurdert av Legemiddelverket i 2018. På det tidspunktet ble ikke det innsendte datagrunnlaget ansett som tilstrekkelig for metodevurderingen.
- Nå foreligger nye studiedata fra studien IMvigor130 som kan være aktuelle for en eventuell revurdering.
- Resultatene fra interimanalyse i mai 2019 viser marginalt bedre OS for atezolizumab monoterapi vs platinabasert kjemoterapi, men resultatet er ikke statistisk signifikant. Resultatene gjelder hele populasjonen, som også inkluderer pasienter som er aktuelle for cisplatin. Om lag halvparten av pasientene i studien er ansett som ikke aktuelle for behandling med cisplatin, og det er disse pasientene som er aktuelle for en metodevurdering. Interim-resultater fra denne gruppa er ikke publiserte.
- Legemiddelverket vurderer at det kan være relevant med en metodevurdering (revurdering) av indikasjonen på bakgrunn av nyere studiedata fra IMvigor130-studien.

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Bør prioriteres for nasjonal metodevurdering. Det er en gruppe pasienter i god allmenntilstand med for dårlig nyrefunksjon til primær kjemoterapi. Disse har i praksis ikke noe godt behandlingstilbud (men de som kan få kjemoterapi får i tillegg immunterapi i 2. linje). Responsraten på Atezolizumab i første linje er også større enn i 2. linje. Det foreligger flere større fase II studier både for Atezolizumab og Pembrolizumab. Godkjent for denne indikasjonen av FDA.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Førsteprioritet fra klinisk side vil være å få gjort metodevurderingen ID2020_083_Avelumab som vedlikeholdsbehandling. Aktuelle metode må vurderes sammen med metode for PD-L1-analyse.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker Nasjonalt handlingsprogram for blære- og urotelkreft, ny utgave 14.april 2021. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017.

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	Lutz Westermann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lutz.westermann@roche.com / +47 48279216
Dato for innsending av forslag	02.02.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Assessment of atezolizumab (Tecentriq) for cisplatin ineligibile with PD-L1 positive $\geq 5\%$ expression patients in locally advanced or metastatic urothelial cancer

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Tecentriq is a monoclonal antibody that binds to the PD-L1 protein. Tecentriq is developed to bind to PD-L1 on both tumor cells and tumor-infiltrating immune cells, and blocks the interaction with PD-1 and B7.1 receptors. By blocking PD-L1, Tecentriq can activate T cells that can elicit an antitumor immune response.

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

Immunotherapy is currently not offered as first line therapy to cisplatin ineligible with PD-L1 positive $\geq 5\%$ expression patients in locally advanced or metastatic urothelial cancer. The proposed first line monotherapy with atezolizumab has received EMA indication in 2018 but is not reimbursed in Norway. New data has since then strengthened the evidence for efficacy and at the same time, the net price for atezolizumab has been reduced.

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

Patient: Cisplatin ineligible patients with PD-L1 expression $\geq 5\%$ in locally advanced or metastatic urothelial cancer
 Intervention: Atezolizumab monotherapy
 Comparator: Chemotherapy combination treatment with Gemcitabine and carboplatin
 Outcome: QALYs gained, LYs gained, incremental cost effectiveness

*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?)

The current standard of care is chemotherapy with Gemcitabine and carboplatin. However, this chemotherapy regimen is more toxic and less effective in this proposed patient population. The new method is meant to replace the current treatment for the selected patient population

- | 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:

The indication applied for in this metodevurdering is already approved by EMA and in Norway. The treatment is not in use in Norwegian clinical practice but in other countries.

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:

Atezolizumab is approved and reimbursed in several other indications and is part of the PD1/PD-L1 tender.

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Blære- og urotelkreft – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging from March 2020 as 2L treatment.

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?))

This method is to be used by oncologists treating patients with bladder and urothelial cancer. It will replace one intravenous chemotherapy regimen with a well known intravenous immunotherapy.

Instead of two out of a 21 day cycle, the new proposed regimen will only require outpatient clinic treatment for one out of 21 days. This is an important consideration for resources, but also with to the ongoing pandemic with COVID-19.

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

Absolute shortfall is expected to be 14 APT based on ID2016_046.

Forventet effekt

Tecentriq has proven efficacy in cisplatin ineligibile with PD-L1 positive $\geq 5\%$ expression patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer in both IMvigor210 and IMvigor130 trials.

Sikkerhet og bivirkninger

We refer to the SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

We estimate that around 35 patients will be eligible for Tecentriq monotherapy in this population

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

NA

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

IMvigor130 publication: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0)

At ESMO 2020 more recent data was published and at ASCO GU 02/2021, more detailed results on the atezolizumab monotherapy in IMvigor130 will be presented.

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

Roche Norge AS

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

Tecentriq has market authorization

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

IMvigor130 provides new strong data on the effectiveness of tecentriq monotherapy in cisplatin ineligible with PD-L1 positive $\geq 5\%$ expression patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. This data is in addition and supportive of the prior IMvigor210 findings.

With the assessment of IMvigor210, the first line monotherapy treatment in cohort 1 was not assessed by Statens legemiddelverket (SLV) due to perceived issues with the indirect comparison and prognostic factor inclusion in the health economic model by the manufacturer. In their outlook SLV mentions the IMvigor130 trial could provide more answers and certainty to the assessed first line monotherapy treatment. Following this, Roche Norge AS asks to resubmit an assessment for the first line treatment of atezolizumab monotherapy in cisplatin ineligible with PD-L1 positive $\geq 5\%$ expression patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer, based on the very promising IMvigor130 results.

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.)

Roche Norge AS is marketing authorization holder for atezolizumab (Tecentriq)

Dear Bestilleforum,

We refer to our recently submitted "*Forslag om nasjonal metodevurdering*" for first line treatment of metastatic bladder cancer in cisplatin-ineligible patients.

Recently, we received real world data from the US that might be of interest in that respect. Please find attached a slide set.

In summary, real world data from a longitudinal, demographically and geographically diverse database containing electronic health record data from approximately 280 cancer clinics (~800 sites of care) including 3515 patients with metastatic bladder cancer, that were treated with systemic therapy in the first line setting between 01 April 2016 and 30 June 2020.

The data revealed the following RWD treatment preferences:

- Young and healthy patient: Doctors prefer Cisplatin containing regimen
- Older and healthy patients: Doctors prefer Carboplatin containing regimen
- Older and less fit patient (ECOG 2): Doctors prefer anti-PD (L) 1 monotherapy

These findings are particularly relevant in the context of Roche's request for re-evaluation of the first-line treatment of metastatic bladder cancer, where monotherapy treatment with Tecentriq (atezolizumab) shows efficacy in the cisplatin ineligible patient group with PDL1 expression $\geq 5\%$. This indication was already observed during the IMvigor210 trial and has been confirmed with the IMvigor130 trials results.



Bestilling nr: ID2021_034

Tittel på bestillingen:

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

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

PD-L1 kan uttrykkes på tumorceller, og dermed hemme T-cellenes immunrespons mot tumor via binding til PD-1 og B7.1-reseptorer på T-celler og antigenpresenterende celler. Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til PD-L1 og blokkerer PD-1 og B7.1-reseptorene. Dette medfører at den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen stoppes, inkludert reaktivering av antitumor-immunrespons (1).

Om lag 50 % av pasientene med avansert urotelialt karsinom (UC) er uaktuelle for cisplatin i førstelinje grunnet blant annet nedsatt nyrefunksjon eller for dårlig allmenntilstand. Til disse pasientene er gemcitabine + karboplatin-kombinasjonen best dokumentert (6).

Forslagsstiller (Roche) ønsker at det revurderes om atezolizumab som monoterapi kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (la/m UC) der cisplatin ikke er egnet, og tumor har PD-L1-uttrykk over 5 %. Denne indikasjonen har MT, og har vært metodevurdert av Legemiddelverket i 2018. På det tidspunktet ble ikke det innsendte datagrunnlaget ansett som tilstrekkelig for metodevurderingen (5). Nå foreligger det nye studiedata fra studien IMvigor130 (3, 4) som er kan være aktuelle for en eventuell revurdering.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Maks AUP inkl mva. 1200 mg (20 mL): 50 069,10 kr
Tecentriq har LIS-pris (uoff).

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Metoden har MT og er markedsført (1):

Leveringstid:



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

EMA har gitt følgende forpliktelser til MT-innehavers tiltak etter autorisasjon knyttet til den aktuelle indikasjonen:

- Endelige OS-resultater for IMvigor 210-studien skal sendes inn innen 31.08.2021
- Endelig studierapport for IMvigor130-studien skal sendes inn innen 31.07.2021

Hele UC-indikasjonen ble metodevurdert av Legemiddelverket i 2018 (5). Indikasjonen ble delt i to grupper, der en del av indikasjonen ble innført, og den andre ble utelatt på grunn av mangel på god dokumentasjon:

1) *pasienter med blærekreft som har mottatt kjemoterapi.*

- Beslutning i Beslutningsforum 11.06.2018:
Atezolizumab (Tecentriq) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

2) *som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin*

- Konklusjon fra metodevurderingen fra Legemiddelverket:
Legemiddelverket anser med foreliggende dokumentasjon at hvorvidt ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten ikke kan beregnes på nåværende tidspunkt

Det foreligger effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for metoden fra en fase II-studie [NCT02108652 \(IMvigor210\)](#) som i hovedsak var det innsendte datagrunnlaget fra metodevurderingen i 2018. I tillegg finnes det nå nyere data fra fase III-studien [NCT02807636 \(IMvigor130\)](#).



IMvigor130 er en randomisert dobbeltblindet fase III-studie som er estimert ferdig mars 2022 (4). Studien undersøker voksne pasienter med Ia/m UC som ansees som aktuelle for platinabasert kjemoterapi, og som ikke har mottatt kjemoterapi for Ia/m UC tidligere i forløpet. Pasienter som ikke var aktuelle for cisplatin kunne få karboplatin.

Studien har tre armer/grupper:

- A - Atezolizumab + platinabasert kjemoterapi (gemcitabine + cisplatin eller karboplatin)
 - n=451
- B - Atezolizumab monoterapi
 - n=362
 - 192 (53 %) ikke aktuelle for behandling med cisplatin
 - Atezolizumab som monoterapi, 1200 mg i.v. Q3W inntil sykdomsprogresjon. I noen tilfeller kan behandling fortsette utover sykdomsprogresjon.
- C – Placebo + platinabasert kjemoterapi
 - n=400
 - 222 (56 %) ikke aktuelle for behandling med cisplatin
 - Placebo + platinabasert kjemoterapi (gemcitabine + cisplatin eller karboplatin)

Et av de primære utfallsmålene er OS i gruppe B vs C – som kun testes i tilfeller med positive resultater for OS for gruppe A vs C. Livskvalitet er undersøkt med EORTC-QLQ-C30.

Ved interim OS-analyse i mai 2019 ble ikke OS for gruppe B (atezolizumab som monoterapi) vs gruppe C (platinabasert kjemoterapi) formelt testet (på grunn av at hazard ratio for gruppe A vs gruppe C ikke var statistisk signifikant)

Det oppgis i Galsky et al. at median OS ved interrimanalysen var 15,7 mnd (95 % KI: 13,1-17,8) for gruppe B og 13,1 mnd (95 % KI: 11,7-5,1) for gruppe C. Hazard ratio 1,02 (95 % KI: 0,83-1,24). Dette gjelder ITT-populasjonen. Resultater for subgruppen som ikke var aktuelle for behandling med cisplatin er ikke inkludert i de publiserte resultatene.

Bivirkninger som medførte seponering av et av legemidlene i studien forekom hos 156 (34 %) i gruppe A, 22 (6%) i gruppe B og 132 (34 %) i gruppe C.

Oppsummering:

Per i dag er det kjemoterapi med gemcitabine + karboplatin som er aktuell førstelinjebehandling for voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin. Kjemoterapi er generelt forbundet med flere bivirkninger enn immunterapi som atezolizumab.

Ved forrige metodevurdering av indikasjonen var det ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å etablere relativ effekt. Det foreligger nå ny dokumentasjon ved IMvigor130-studien. Atezolizumab monoterapi hadde en mer gunstig bivirkningsprofil sammenliknet med



kjemoterapi med færre behandlingsrelaterte bivirkninger, færre behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger og færre bivirkninger som medførte seponering av behandling.

Resultatene fra interimanalyse i mai 2019 viser marginalt bedre OS for atezolizumab monoterapi vs platinabasert kjemoterapi, men resultatet er ikke statistisk signifikant. Resultatene gjelder hele populasjonen, som også inkluderer pasienter som er aktuelle for cisplatin. Om lag halvparten av pasientene i studien er ansett som ikke aktuelle for behandling med cisplatin, og det er disse pasientene som er aktuelle for en metodevurdering. Interim-resultater fra denne gruppa er ikke publiserte.

Legemiddelverket vurderer at det kan være relevant med en metodevurdering (revurdering) av indikasjonen på bakgrunn av nyere studiedata fra IMvigor130-studien.

Kilder:

- 1) Preparatomtale: [Tecentrig, INN-atezolizumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/tecentrig)
- 2) Fase II-studie: [NCT02108652 \(IMvigor210\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02108652)
- 3) Fase III-studie: [NCT02807636 \(IMvigor130\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02807636).
- 4) Galsky et al.: [Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer \(IMvigor130\): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial - ScienceDirect](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2018.08.010)
- 5) Metodevurdering av hele UC-indikasjonen fra 2018: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab_bl%C3%A6re%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- 6) [Handlingsprogram blære- og urotelkreft \(Hdir\)](#)

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_034: Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Bruk av Atezolizumab er utbredt i 2 linje ved urotelialt carcinom. Har betydelig erfaring med medikamentet i avdelingen.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Er i vanlig klinisk bruk som 2 linjes behandling ved urotelialt carcinom
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er en gruppe pasienter i god allmentilstand med for dårlig nyrefunksjon til primær kjemoterapi. Disse har i praksis ikke noe godt behandlingstilbud (men de som kan få kjemoterapi får i tillegg immunterapi i 2. linje). Responsraten på Atezolizumab i første linje er også større enn i 2. linje.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Det foreligger flere større fase II studier både for Atezolizumab og Pembrolizumab. Godkjent for denne indikasjonen av FDA
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Pembrolizumab har tilsvarende effekt men heller ikke godkjent i første linje.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Svein Inge Helle	overlege	Kreftavdelingen Haukeland Universitetssykehus

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 ID2021_034: Atezolizumab	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen (har erfaring med medikamentet senere i behandlingsforløpet/2. linje)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Tja – se under
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Foreløpig kun Abstract av IMvigor 130
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Førsteprioritet fra klinisk side vil være å få gjort metodevurderingen ID2020_083 Avelumab som vedlikeholdsbehandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Aktuelle metode må vurderes sammen med metode for PD-L1-analyse

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Gunnar Tafjord	Overlege	AKB, uroonkologisk seksjon, OUS-Radiumhospitalet

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_034

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for blære- og urotelkreft, ny utgave 14.april 2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2017 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 086-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_049 Patiromersorbitekskalsium (Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hos voksne (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er firma - Vifor Pharma Nordiska AB.
- Tidligere innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter vedtak fra 01.10.2018 for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt. Firma søker nå om forenklet metodevurdering for indikasjon hyperkalemi ved hjertesvikt.
- MT siden 01.04.2018
- Alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten og ha et potensielt dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter som krever RAAS inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden.
- Metoden er aktuell for ca. 500 pasienter hvert år i Norge.
- Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt (Lokelma).
- Det finnes per i dag ingen nasjonale faglige retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesvikt pasienter i norsk klinisk praksis. Det finnes europeiske.
- Firma foreslår en forenklet metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Den fulle markedsførte indikasjonen er *til behandling av hyperkalemi hos voksne*.
- Legemiddelverket har tidligere metodevurdert natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til samme pasientpopulasjon som firma foreslår for metodevurdering av Veltassa.
- Veltassa og Lokelma konkurrerer videre i LIS 2030 – sammenligningsgruppe 5 - *Til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet*.
- Legemiddelverket støtter firma sitt forslag om forenklet metodevurdering av Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Den aktuelle pasientpopulasjonen for metodevurderingen (basert på forutsetning om sammenlignbarhet med Lokelma) er: *pasienter med hjertesvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet*.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.09.2020. Støtter enkel metodevurdering på bakgrunn av tidligere metodevurdering.

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):

Vifor Pharma Nordiska AB

Name of proposal contact:

Dana Enkusson

Telephone number:

+46 733 88 29 71

E-mail address:

Dana.enkusson@viforpharma.com

Date and locality:

2021-02-10 Stockholm

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Veltassa (patiromersorbitekskalsium)

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

Veltassa er et legemiddel til behandling av hyperkalemi hos voksne. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hyperkalemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Legemiddelet virker ved å binde kalium gjennom hele mage-tarmkanalen og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Dette fører til senket serumkaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.

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?

Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter med akutt, alvorlig hyperkalemi vil ofte hospitaliseres og intensiv behandles. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert på å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS inhiberende legemidler – i tråd med de europeiske retningslinjer for hjertesvikt. Når dosen av RAAS inhiberende legemidler nedjusteres eller seponeres, så oppnår ikke hjertesviktpasienten optimale behandlingsfordeler av disse legemidler.

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

☐ ☐

"Please include further details about any use of the technology"

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

Pharmaceutical ☒

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

“*If the technology is CE-marked: What is it CE- marked as and for which indication? Please describe”

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

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

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

6. Application of the technology:

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

Veltassa har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 01.10.2018, for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt.

Vifor Pharma Nordiska AB søker om forenklet metodevurdering for utvidet forhåndsgodkjent refusjon for Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.

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?

☐ ☐

“Please give a further description of responsibility for funding”

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No

☐ ☒

Det er i dag ingen nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis, det er europeiske.

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)?

Yes No

☐ ☒

“Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure”

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)?)

Kardiologi – Hjertesviktpasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet.

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.

Veltassa har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 01.10.2018, for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt.

Refusjonsberettiget bruk: Til pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet

Den fulle markedsførte indikasjonen for Veltassa er behandling av hyperkalemi hos voksne. Vifor Pharma Nordiska AB søker om forenklet metodevurdering for utvidet forhåndsgodkjent refusjon for Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.

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

Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter med akutt, alvorlig hyperkalemi vil ofte hospitaliseres og intensiv behandles. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert på å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS inhiberende legemidler. Det er ingen nasjonale retningslinjer, det er europeiske.

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

Hyperkalemi er ofte definert som serum-kaliumnivå $>5,0$ mmol/l og er en potensielt livstruende elektrolyttforstyrrelse. Serum-kaliumnivåer mellom 5,1 og 5,9 mmol/l omtales ofte som lett/mild hyperkalemi, 6,0 til 6,9 mmol/l som moderat og $>7,0$ mmol/l som alvorlig hyperkalemi. Kronisk nyresvikt er den vanligste årsaken til hyperkalemi, men tilstanden ses også hos pasienter ved hjertesvikt. Hjertesvikt er endepunktet for mange ulike hjarterelaterte sykdommer og er ofte assosiert med komorbiditeter som f.eks. kronisk nyresvikt. Symptomer oppstår når hjertets pumpefunksjon er nedsatt og fører til utilstrekkelig blodforsyning og aktivering av bl.a. renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Dette gir økt belastning på hjertemuskulaturen og forverring av sykdomstilstanden. Moderne hjertesviktbehandling inkluderer diuretika, betablokkere og RAAS-inhibitorer, denne behandlingen kan bidra til utvikling av hyperkalemi. Utvikling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter kan derfor føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen.

Expected effect

PEARL-HF: Patiromers potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling ble undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie hos hjertesviktpasienter som var klinisk indisert til å motta aldosteronantagonist (spironolakton). Pasienter fikk initiert spironolakton 25 mg/dag samtidig som den randomiserte behandlingen (patiromer 12,6 g BID eller placebo), og ble opp-titrert til 50 mg/dag etter dag 14 hvis serumkalium var $>3,5$ og $\leq 5,1$ mmol/l. Av de 105 pasientene som ble randomisert og mottok studiebehandling (patiromer 56; placebo 49), var gjennomsnittsalderen 68,3 år, 60,6 % var menn, 97,1 % var kaukasiere, og gjennomsnittlig eGFR var 81,3 ml/min. Gjennomsnittlig baseline serumkaliumverdier var 4,71 mmol/l for patiromer og 4,68 mmol/l for placebo. Det primære effektendepunktet dvs endringen fra baseline i serumkalium til slutten av den 28-dager lange behandlingsperioden, var betydelig lavere ($p < 0,001$) i patiromergruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]: $-0,21$ [0,07] mmol/l) sammenlignet med placebo-gruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]: $+0,23$ [0,07] mmol/l). Det var også færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier $>5,5$ mmol/l (7,3 % vs. 24,5 %; $p = 0,027$) og flere pasienter på spironolakton 50 mg/dag (90,9 % versus 73,5 %, $p = 0,022$).

AMBER: Patiromers potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling hos pasienter med resistent hypertensjon og CKD ble videre undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie over 12 uker. Normokalemiske pasienter startet med spironolakton 25 mg/dag sammen med den randomiserte behandlingen (patiromer 8,4 g/dag eller placebo). Patiromer/placebo ble titrert ukentlig (opptil 25,2 g/dag) for å opprettholde serumkalium på $\geq 4,0$ mmol/l og $\leq 5,1$ mmol/l. I uke 3 eller senere ble spironolakton-dosen økt til 50 mg/dag for pasienter med systolisk blodtrykk på ≥ 120 mmHg og serumkalium på $\leq 5,1$ mmol/l.

Av de 295 randomiserte pasientene som mottok studiebehandling (patiromer 147; placebo 148), var gjennomsnittsalderen 68,1 år, 51,9 % var menn, 98,3 % var kaukasiere og gjennomsnittlig eGFR var 35,73 ml/min/1,73 m². Ved randomisering var gjennomsnittlig baseline serumkalium på 4,74 mmol/l for patiromer og 4,69 mmol/l for placebo. Det primære effektendepunktet, andelen pasienter som fortsatte med spironolakton ved uke 12, var signifikant høyere ($p < 0.0001$) i patiromergruppen (85,7 %) sammenlignet med placebogruppen (66,2 %). Signifikant flere pasienter fikk spironolakton 50 mg/dag (69,4 % versus 51,4 %).

Totalt fortsatte pasienter i patiromergruppen med spironolakton 7,1 dager lenger (95 % KI 2,2–12,0; $p = 0,0045$) sammenlignet med placebogruppen og fikk signifikant høyere kumulative doser med spironolakton (2942,3 (SE 80,1) mg versus 2580,7 (SE 95,8) mg, $p = 0,0021$).

Det var også signifikant færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier på $\geq 5,5$ mmol/l (35,4 % versus 64,2 %, $p < 0,001$).

I uke 12 var gjennomsnittlig systolisk blodtrykk redusert med 11,0 mmHg (SD 15,34) i gruppen med spironolakton + placebo og med 11,3 mmHg (SD 14,11) i gruppen med spironolakton + patiromer. Disse reduksjonene fra baseline var statistisk signifikante for hver behandlingsgruppe ($p < 0,0001$), men ikke statistisk signifikante mellom gruppene. Totalt fikk 99,5 % av pasientene i de kliniske fase 2- og 3-studiene behandling med RAAS-hemmere ved baseline, 87,0 % hadde CKD med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 65,6 % hadde diabetes mellitus, og 47,5 % hadde hjertesvikt.

Ongoing study DIAMOND: **Veltassas virkning på morbiditet og mortalitet hos hjertesviktpasienter, med eller uten CKD**; resultater forventes klart i 2022.

Formål: Å avgjøre om patiromerbehandling hos personer som utviklet hyperkalemi mens de mottok RAASi-medisiner, vil resultere i fortsatt bruk av RAASi-medisiner i samsvar med hjertesvikt (HF) behandlingsretningslinjer og derved redusere forekomsten av det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær (CV) død og sykehusinnleggelser sammenlignet med placebobehandling.

Safety

De vanligste bivirkningene sett i studiene var forstoppelse (6,2 %), diaré (3 %), abdominal smerte (2,9 %), flatulens (1,8 %) og hypomagnesemi (5,3 %).

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

Om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling med Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hvert år i Norge.

Referanse: Metodevurdering for Natriumzirkoniumsyzklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt (2019-18025)

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til ca. 1-3 %, dvs. 50–150 000 mennesker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at det i all hovedsak vil være pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l som er aktuelle for behandling med Lokelma. Basert på tall fra norsk hjertesvikregister anslår Legemiddelverket at mellom 0,2 og 1,0 % av norske hjertesviktpasienter, det vil si mellom 100 og 1500 pasienter, har serumkaliumnivå over 6,0 mmol/l og er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Consequences for resource use in the public health service

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten og ha et potensielt dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter som krever RAAS inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden.

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

Det er ingen nasjonale retningslinjer, det er europeiske (ESC-guidelines). Det er lokale retningslinjer for sykehus, og disse bør oppdateres med nye kaliumbindemidler.

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):

1. Hurtig metodevurdering (17/16253)
Veltassa (patiromorsorbitekskalsium) til behandling av hyperkalemi hos voksne
Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2
01-10-2018
Statens legemiddelverk
2. Veltassa SPC, Norge, sist oppdatert 11.12.2020

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

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike

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

Markedsført 01.04.2018

EU/1/17/1179/004

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

20% av WHO's anbefalte maks. daglige inntak på 2 g for en voksen. Dette skal særlig vurderes ved natriumfattig diett.

Veltassa er natriumfri. For pasienter som har natriumrestriksjoner, så påvirker ikke Veltassa en natriumfattig diett, og er derfor et alternativ til disse pasienter.

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)

Forslagsstiller jobber for produsenten Vifor Pharma Nordiska AB.



Bestilling nr: ID2021_049

Tittel på bestillingen:

Veltassa (patiromersorbitekskalsium) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Vifor Pharma Nordiska AB henviser til to kliniske studier for patiromersorbitekskalsium, som blant annet lå til grunn for markedsføringstillatelse:

PEARL-HF: Patiromer potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling ble undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie hos hjertesviktpasienter som var klinisk indisert til å motta aldosteronantagonist (spironolakton).

Det primære effektendepunktet dvs endringen fra baseline i serumkalium til slutten av den 28-dager lange behandlingsperioden, viste et betydelig lavere kaliumnivå ($p < 0,001$) i patiromergruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]: $-0,21$ [0,07] mmol/l) sammenlignet med placebo-gruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]: $+0,23$ [0,07] mmol/l). Det var også færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier $>5,5$ mmol/l (7,3 % vs. 24,5 %; $p = 0,027$) og flere pasienter som kunne øke dosen spironolakton til 50 mg/dag (90,9 % versus 73,5 %, $p = 0,022$).

AMBER: Patiromers potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling hos pasienter med resistent hypertensjon og CKD ble videre undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie over 12 uker.

Det var signifikant færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier på $\geq 5,5$ mmol/l (35,4 % versus 64,2 %, $p < 0,001$).

I uke 12 var gjennomsnittlig systolisk blodtrykk redusert med 11,0 mmHg (SD 15,34) i gruppen med spironolakton + placebo og med 11,3 mmHg (SD 14,11) i gruppen med spironolakton + patiromer. Disse reduksjonene fra baseline var statistisk signifikante for hver behandlingsgruppe ($p < 0,0001$), men ikke statistisk signifikante mellom gruppene.

Totalt fikk 99,5 % av pasientene i de kliniske fase 2- og 3-studiene behandling med RAAS-hemmere ved baseline, 87,0 % hadde CKD med eGFR <60 ml/min/1,73 m², 65,6 % hadde diabetes mellitus, og 47,5 % hadde hjertesvikt.

Det trekkes frem en relevant pågående studie: DIAMOND: Veltassas virkning på morbiditet og mortalitet hos hjertesviktpasienter, med eller uten CKD; resultater forventes klart i 2022. Formålet med DIAMOND-studien: Å avgjøre om patiromerbehandling hos personer som utviklet hyperkalemi mens de mottok RAASi-medisiner, vil resultere i fortsatt bruk av RAASi-medisiner i samsvar med hjertesvikt (HF) behandlingsretningslinjer og derved redusere forekomsten av det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær (CV) død og sykehusinnleggelser sammenlignet med placebobehandling.

Vifor Pharma Nordiska AB viser videre til at Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Alvorlig ubehandlet hyperkalemi både krever store ressurser i spesialisthelsetjenesten og har et potensielt dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter som krever RAAS



inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

30 stk doseposser (både 8,4 g og 16,8 g styrke) – NOK 4003 (tilsvarer en måneds forbruk)

Finansieringsordning:

Sykehus (H-resept)

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT foreligger (01.04.2018)

Leveringstid:

Ikke oppgitt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Den fulle markedsførte indikasjonen for Veltassa er til *behandling av hyperkalemi hos voksne*.

Veltassa har tidligere fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon på blå resept, etter vedtak fattet 01.10.2018, for indikasjonen *hyperkalemi ved nyresvikt*. Veltassa har blitt vurdert som kostnadseffektiv for hyperkalemi ved nyresvikt ([metodevurderingsrapport](#)).

Vifor Pharma Nordiska AB har levert et forslag om å levere dokumentasjon til en forenklet metodevurdering med hensyn til å utvide bruken til å også gjelde pasientgruppen som får hyperkalemi som følge av hjertesvikt. Legemiddelverket har tidligere metodevurdert natriumzirkoniosyklosilikat (Lokelma) til samme pasientpopulasjon som Vifor Pharma Nordiska AB foreslår for metodevurderingen av Veltassa. Her ble det vurdert at kostnadseffektiviteten etablert ved metodevurderingen av Veltassa til hyperkalemi ved nyresvikt var overførbart til hyperkalemi hos hjertesviktpasienter. Videre er det svært mange hjertesviktpasienter som har nyresvikt, og visa versa, hvorav grunnbehandling for begge disse består av renin-angiotensin-aldosteron-hemmere/RAAS-hemmer.

Alvorlig ubehandlet hyperkalemi er en alvorlig og potensielt dødelig tilstand. Hyperkalemi hos hjertesviktpasienter skyldes som oftest den primære legemiddelbehandlingen for hjertesvikten RAAS-hemmer, og behandlingen for hyperkalemi var tidligere at man måtte nedtitrere eller seponere grunnbehandling, noe som følgelig førte til en forverring av hjertesvikten.

Finansieringsansvaret for begge disse legemidlene ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene 01.10.2020. Veltassa og Lokelma konkurrerer videre i LIS 2030 – sammenligningsgruppe 5 - *Til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet.*

Vifor Pharma Nordiska AB foreslår en forenklet metodevurdering av Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Legemiddelverket støtter dette. Den aktuelle pasientpopulasjonen for metodevurderingen (basert på forutsetning om sammenlignbarhet med Lokelma) er: *pasienter med hjertesvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet.*

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_049

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.9.2020 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, enkel vurdering ok på bakgrunn av tidligere metodevurderinger

Saksnummer 087-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter ≥ 2 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse og ny formulering av virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA. Har MT i USA.
- Legemiddelform: tabletter og mikstur, oppløsning.
- Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av Januskinase (JAK)-familien
- Identifisert to kliniske studier (fase III) hvor en er forventet ferdig nov. 2024 og hvor det foreligger resultater for den andre.
- Legemiddelverket foreslår at det ikke gjennomføres en nasjonal metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Er ikke kjent med at det er klinisk behov for metoden. Det at legemidlet finnes som tablett kan være interessant dersom det foreligger studier på barn som ikke liker injeksjoner – mikstur, men med økt risiko for bivirkninger på både hjerte og for kreft hos voksne kan det ikke være spesielt hensiktsmessig hos barn som skal leve et langt liv.

Samlet vurdering: Metodevurdering er ikke ønskelig.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2013.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt) hos pasienter ≥ 2 år

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA29
Virkestoffnavn: tofacitinib
Handelsnavn: Xeljanz
Legemiddelform: tabletter og mikstur, oppløsning
MT-søker/innehaver: Pfizer (1,2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Barneleddgikt (juvenil idiopatisk artritt, JIA) defineres som vedvarende betennelse i ett eller flere ledd (artritt) i mer enn 6 uker, med debut før fylte 16 år og der andre årsaker er utelukket. Sykdommen gir hovne, betente, stive og smertefulle ledd. Mange pasienter har varierende sykdomsforløp med periodevis inaktiv sykdom eller langvarige gode perioder (remisjon). Tidlig diagnose og behandling er viktig for å unngå leddskader, vekstforstyrrelser, bløtvevs-deformiteter og øyekompikasjoner. Barneleddgikt inndeles i ulike sykdomsgrupper (hovedtyper), og polyartritt (også omtalt som polyartikulær barneleddgikt) er en av dem. Polyartritt likner mye på den voksne formen av leddgikt (revmatoid artritt). Leddene som er angrepet er vanligvis de samme leddene på begge sider av kroppen, og de leddene som oftest blir betente er fingerledd, kneledd og hofteledd, nakke og kjeve. Små knuter under huden (revmatiske noduli) er vanlige. Gruppen deles videre i de som har eller ikke har revmatoid faktor (RF; antistoff i blodprøve). Gruppen der fem eller flere ledd er angrepet de første 6 månedene og RF er negativ utgjør 20-35 % av pasientene, mens gruppen som opplever at fem eller flere ledd er angrepet de første 6 månedene og RF er positiv (to eller flere prøver) utgjør 4-10 % av pasientene med barneleddgikt. Omtrent 140 barn får diagnosen barneleddgikt i Norge årlig. 5% av alle leddgikttilfeller starter i barnealderen, men sykdommen opptrer sjelden før 6 måneders alder. Det er dobbelt så mange jenter som gutter som får sykdommen (3).

Dagens behandling

De viktigste målene i behandling av barneleddgikt er å lindre smerte, bedre bevegelighet, og å gi barnet mulighet til å vokse og utvikle seg normalt. Behandlingen avhenger av hvilken type barneleddgikt det er snakk om. Ved polyartritt (polyartikulær barneleddgikt) vil det ofte være nødvendig å bruke flere legemidler i tillegg til betennelsesdempende legemidler som NSAIDs. Blant de mest brukte er metotreksat. Innsprøytning av kortikosteroider rett inn i leddene kan også være effektivt. Biologiske preparater (TNF-alfa-hemmere) kan være aktuelle ved dårlig respons på annen behandling. I tillegg til legemiddelbehandling er det viktig at barna får regelmessig fysioterapi for å forhindre at leddene stivner. Ergoterapeuter kan bidra med hjelpemidler som støttebandasjer, leddbeskyttere og utstyr som gjør daglige aktiviteter lettere. En sjelden gang kan det også bli behov for kirurgisk behandling, dersom barnet har sterke smerter og det er fare for at ledd kan bli ødelagt av sykdommen (3).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til bruk i behandlingen, bl.a. ved barneleddgikt (TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av Januskinase (JAK)-familien (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2). Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Tidligere godkjent indikasjon

Revmatoid artritt:
Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Psoriasisartritt:
Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).

Ulcerøs kolitt:
Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Mulig indikasjon

Behandling av aktiv, polyartikulær, juvenil idiopatisk artritt (pJIA) hos pasienter ≥ 2 år (1,2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én pivotal klinisk fase III studie (PROPEL), som oppsummert under. PROPEL-studien er en randomisert seponeringsstudie bestående av to deler/faser; en åpen innledningsfase («run in») hvor alle pasientene blir behandlet med tofacitinib (18 uker), og en påfølgende randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase (26 uker). Kun pasienter som opplever en viss respons på behandlingen (JIA ACR 30 respons eller bedre) ved utgangen av run-in-fasen er aktuelle for videre deltakelse i den dobbeltblindete delen av studien, hvor de blir randomisert (1:1) til enten behandling med tofacitinib eller placebo. Pasienter som ikke oppnår den definerte responsen (JIA ACR 30 eller bedre) ved utgangen av run-in-fasen, blir tatt ut av studien. Tilsvarende gjelder også at pasienter som opplever en episode med sykdomsoppbluss underveis i studien (uansett tidspunkt) blir tatt ut av studien. Pasienter som kvalifiserer for dette kan deretter gå videre til å delta i en åpen, langtidsforlengelsesstudie, der alle pasientene blir behandlet med aktivt studielegemiddel (studie A3921145 oppsummert under).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 2-17 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) (n=225)	Tofacitinib tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Placebo tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Primært utfallsmål: andel pasienter med sykdomsoppbluss (PRCSG/PRINTO Disease Flare Criteria) ved uke 26 i den dobbeltblindete delen av studien (dvs. uke 44 totalt i studien)	NCT02592434 ; EudraCTnr 2015-001438-46; A3921104 (PROPEL); Fase III	Studien er avsluttet (mai 2019). Resultater foreligger
Pasienter (begge kjønn) med juvenil idiopatisk artritt (JIA), som har deltatt i tidligere studier med tofacitinib (studie A3921103, A3921104, eller A3921165) (estimert n=340)	Tofacitinib tabletter eller mikstur, oppløsning (dose og formulering avhengig av kroppsvekt), 2x daglig	Ingen	Primært: evaluere langtidssikkerhet (bivirkninger) etter opptil 8 års behandling. Sekundært: evaluere langtidseffekt (en rekke sykdomsparametere) etter opptil 8 års behandling	NCT01500551 ; EudraCTnr 2011-004915-22; A3921145 Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet november 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har vært til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (revmatoid artritt (RA), psoriasisartritt og ulcerøs kolitt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2016_098 , ID2017_108 og ID2018_029). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (barneleddgikt) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2018_102 og ID2019_087). I tillegg er andre behandlingsmetoder som omfatter barneleddgikt foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2018_124 og ID2018_128).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,4).

4. Referanser

- 1) Tofacitinib: Xeljanz - Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Specialist Pharmacy Service, NHS. (15.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) EMA: Xeljanz - tofacitinib - EMEA/H/C/004214/X/0024/G. (24.09.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-june-2020_en.pdf
- 3) Barneleddgikt, oversikt. Norsk helseinformatikk (NHI). (05.06.2019). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktsykdommer/barneleddgikt-oversikt/>
- 4) Tofacitinib for polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 8550. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/11/8550-TSID_10052-Tofacitinib-for-Juvenile-Idiopathic-Arthritis-V1.0-OCT2019-NON-CONF.pdf
- 5) Preparatomtale tofacitinib (Xeljanz), European Medicines Agency [oppdatert 14.01.21]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter ≥ 2 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Ikke som jeg er kjent med
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Stor erfaring av pas gruppe – men er ikke kjent med denne metode- medisin
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Jeg er ikke kjent med at vi trenger flere medikament enn de som finnes i dag
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vet ikke
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab, abatacept , infliksimab- ikke godkjent jia og flere andre anti tnf finnes
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ser at den finnes som tablett- noe som kunne være interessant om der er studier på barn som ikke liker injeksjoner- mikstur. Men med økt risiko for både hjerte bivirkninger og kreft hos voksne kan det vel ikke være spesielt hensiktsmessig hos barn som skal leve et langt liv. Jeg har jeg kun lest fellskatalogtekst

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Karin Tylleskär	Klinikkoverlege, barnelege- barnerevma	BUK HUS

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

Metodevurdering ikke ønskelig

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_052

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2013 NEI ☐

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

Utvidet indikasjon og aldersspenn, ingen endring i finansiering

Saksnummer 088-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter $\geq$ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering i EMA og FDA.
- Legemiddelform: tablett.
- Abrocitinib inngår i gruppen Januskinase (JAK) hemmere.
- Forekomst atopisk eksem 10-15 % av alle barn og rundt 2-3 % hos voksne.
- Anslag fra tidligere metodevurdering (baricitinib) at 1 000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor antatt praksis i Norge.
- Identifisert tre kliniske studier (fase III). Det foreligger publikasjon av resultater fra to av disse, den tredje skal ha blitt ferdig januar 2021.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt):

- Innspill fra firma – Pfizer.
- Tilgjengelige behandlingsalternativ har økt den senere tid, og i tillegg er retningslinjene som en gang ble utviklet med tanke på evalueringen for dupilumab ikke godt egnet til bruk for evaluering av andre nyere metoder; noe som også er anerkjent av de som utviklet de faglige rådene.
- Vi forstår at det jobbes med å utvikle nye retningslinjer. Ettersom det også kommer flere behandlingsalternativer i dette markedet, som alle skal inn i anbud, mener vi det er hensiktsmessig å gjennomføre forenklet analyse på disse produktene.
- Tralokinumab har tilsvarende indikasjon og pasientindikasjon som abrocitinib. Her ble det bedt om å levere inn en forenklet analyse på hele indikasjonen ([ID2021_005](#)). Forstår derfor ikke hvorfor det foreslås en hurtig metodevurdering av abrocitinib. En bør tilstrebe å behandle produktene enhetlig. Vårt innspill er at det vurderes et forenklet forløp for abrocitinib, likt som for tralokinumab, på hele indikasjonen.
- EMA godkjenning forventet november 2021.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Kommet to faglige innspill fra Helse Vest RHF. Se vedlegg for utdypende info. Kort oppsummert skriver de at det er klinisk behov for metoden da det er behov for flere medikamenter. Det er enighet om metoden bør metodevurderes, men det ene innspillet peker på at man kan vente til studie NCT03720470 er publisert.

Samlet vurdering/anbefaling: Metodevurdering anbefales, vurdere inklusjon av flere medikamenter ved samme indikasjon og merk at det er en pågående studie som bør hensyntas.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden da det per nå kun er tre godkjente systematiske legemidler mot atopisk eksem (Dupilumab, Sandimmun og Baracitinib). Det vil være enklere å trappe ned / finjustere dose, samt administrere og oppbevare med tablett som legemiddelform.

Helse Midt Norge RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering da pr dd kun finnes to behandlingsalternativ for denne aldersgruppen, hvorav det ene er ciklosporin som kun kan brukes over en kortere periode.

Samlet vurdering /anbefaling: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, sjelden sykdom og RHF-ene vil få finansieringsansvaret 01.06.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling			
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, 8).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: D11AH Virkestoffnavn: Abrocitinib Handelsnavn: NA Legemiddelform: Tablett MT-søker/innehaver: Pfizer (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:	Hudsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk eksem er en kronisk, tilbakevendende hudbetennelse (dermatitt) karakterisert av tørr, kløende og betent hud. Sykdommen starter som regel i barneårene og er ofte assosiert med IgE-medierte allergier, astma og allergisk rhinitt som kan forverre eksemet (2). Eksemutslettene er typisk lokalisert i bøyesider av ledd på armer og ben, i ansiktet (særlig rundt øyepartiet), samt på hender og føtter. Det kliniske uttrykket av sykdommen karakteriseres av en kompleks patofysiologi og et spekter av kliniske fenotyper, og varierer mye avhengig av bl.a. sykdomsstadium, pasientens alder og etnisitet. 70 % av pasientene vokser av seg sykdommen før voksen alder, men tilbakefall kan forekomme senere i livet (3).

Forekomsten av atopisk eksem er på 10-15 % av alle barn og rundt 2-3 % hos voksne (3). Det fremgår av metodevurderingen av baricitnib, et anslag på at 1 000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor antatt praksis i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger ingen relevant nasjonal retningslinje for behandling av atopisk eksem. Dagens behandling retter seg mot å lindre kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. I henhold til Norsk legehåndbok er medikamentelt førstevalg lokale kortikosteroider. Behandlingsalgoritmen utvikler seg fra mild topikal antiinflammatorisk behandling til topikal behandling med sterkere kortikosteroider, lysbehandling og i noen tilfeller systemisk immunmodulerende behandling. Medikamentelt andrevalg er immunmodulerende medikament (kalsineurinhemmere, takrolimus, pimekrolimus) eller biologiske legemidler (dupilumab og omalizumab) (3).

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utviklet en veileder om bruk av biologiske legemidler til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem. Pasienter med alvorlig til moderat atopisk eksem etter gitte kriterier (EASI ≥ 21 , POEM ≥ 17 , DLQI ≥ 11) kan være aktuelle for behandling med biologiske legemidler. I anbefalingen stilles det også krav til tidligere behandling med topikale legemidler og/eller lysbehandling, samt minst en systemisk behandling (5). NFDVs anbefalinger er oppnevnt som kriterier for bruk av biologiske legemidler i Sykehusinnkjøp sin offentlig anbefaling for TNF BIO medikamenter (6).

Virkningsmekanisme

Abrocitinib inngår i gruppen Januskinase (JAK) hemmere, som hemmer flere interleukiner via hemming av JAK-1 (1). Januskinaser (JAK) er enzymer som overfører signaler involvert i ulike cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser, hematopoese og immunovervåking. JAK deltar i betennelsesprosesser involvert i atopisk eksem. Selektiv hemming av JAK1 med abrocitinib modulerer signalering av IL-4, IL-13 og andre cytokiner (f.eks. IL-31, IL-22 og thymisk stromal lymfopoietin) involvert i patogenesen av atopisk eksem og kløe (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (8).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk eksem som nylig har hatt utilstrekkelig respons på topikal behandling (n=387)	100 eller 200 mg abrocitinib administrert oralt daglig i 12 uker	Placebo administrert oralt daglig i 12 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> (IGA) respons, og b. EASI respons på ≥ 75 %	NCT03349060 Fase 3	Mars 2019 Publikasjon foreligger
Pasienter 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk eksem som nylig har hatt utilstrekkelig respons på topikal behandling (n=391)	100 eller 200 mg abrocitinib administrert oralt daglig i 12 uker	Placebo administrert oralt daglig i 12 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> (IGA) respons, og b. EASI respons på ≥ 75 %	NCT03575871 Fase 3	August 2019 Publikasjon foreligger
Voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem som nylig har hatt utilstrekkelig respons på topikal behandling (n=838)	100 eller 200 mg abrocitinib administrert oralt daglig 20 uker + placebo injisert subkutant annenhver uke inntil 16 uker	1. Oral placebo daglig + placebo administrert subkutant annenhver dag i 16 uker etterfulgt av 100 eller 200 mg abrocitinib inntil 20 uker 2. Dupilumab injisert subkutant annenhver uke i 16 uker + placebo adminisert oralt daglig i 20 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> (IGA) respons, og b. EASI respons på ≥ 75 %	NCT03720470 Fase 3	Januar 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder, ID2021_005 , ID2020_053 , ID2020_007 , ID2019_015).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9, 10).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 11).

4. Referanser

1. Abrocitinib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert: 03. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/abrocitinib/>
2. atopisk eksem: Store medisinske leksikon. [Oppdatert: 14. februar 2019]. tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/atopisk_eksem
3. Atopisk eksem: Norsk elektronisk legehåndbok. [Oppdatert: 29.10.2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem/>
4. Statens legemiddelverk: ID2020_007 Baricitinib til behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. 04. november 2020. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant_atopisk%20eksem_subgruppe_2020.pdf
5. Norsk forening for dermatologi og venerologi - Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. 24. mai 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/8b1fa6fa4389434ca2da36df1f529654/anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-ad-2019.pdf>
6. Legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi, Sykehusinnkjøp. 01.02.2021. Tilgjengelig fra: https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/2021.01.28.Offentlig%20Anbefaling%20TNFBIO_2106b_Helse_Nord_og_Helse_S%c3%b8r-%c3%98st_01.02.01.02.2021.pdf
7. Simpson EL. et al, [Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis \(JADE MONO-1\): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial](#). Lancet. 2020;396(10246):255-266
8. European Medicines Agency - Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>
9. Abrocitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over (ID3768) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10764). [oppdatert 30. november 2020; lest 09. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10764/documents>
10. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. [Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis](#). Cochrane Database Syst Rev 2020;(9):CD013206
11. [Abrocitinib for moderate to severe atopic dermatitis](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12772.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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*:	LM031_2021
Metodens tittel:	Abrocitinib – Atopisk eksem

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

2. Opplysninger om den som gir innspill

Navn	Signe Marie Brandal
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Pfizer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Signemarie.brandal@pfizer.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

Pfizer har gitt innspill til metodevarsel om abrocitinib, en ny JAK hemmer med indikasjon: «Abrocitinib (Cibinqo) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos barn og voksne over 12 år aktuelle for systemisk behandling». AD feltet har ikke hatt mange produkter tilgjengelig men i 2019 ble dupilumab godkjent til bruk for alvorlige pasienter. I utarbeidelsen til metodevarselet ble det laget nasjonale retningslinjer for evaluering av AD pasienter, som derfor er tilpasset evalueringen av dupilumab. Desember 2020 ble et nytt legemiddel godkjent til bruk for AD pasienter, men bare for alvorlige tilfeller. I januar 2021 ble det bestemt et forløp til et nytt produkt for AD pasienter. Metodevarselet for tralokinumab ble sendt fra SLV med forslag til en forenklet analyse for hele indikasjonen, moderat til alvorlig ([Ref.](#)). Dette forløpet ble bestemt i Bestillerforum uten andre innspill ([Ref. Sak 014-21](#)). Slik kan leverandør i dag sende inn en forenklet analyse på hele indikasjonen, og sikre en raskere pasienttilgang.

Tilgjengelige behandlingsalternativ har økt den senere tid, og i tillegg er retningslinjene som en gang ble utviklet med tanke på evalueringen for dupilumab ikke godt egnet til bruk for evaluering av andre nyere metoder; noe som også er anerkjent av de som utviklet de faglige rådene. Vi forstår at det jobbes med å utvikle nye retningslinjer. Ettersom det også kommer flere behandlingsalternativer i dette markedet, som alle skal inn i anbud, mener vi det er hensiktsmessig å gjennomføre forenklet analyse på disse produktene.

I metodevarselet fra SLV for abrocitinib har det blir krysset av for både en forenkling og for en kostnadseffektivitetsanalyse, noe vi ikke forstår ettersom det for siste produkt for AD ble bedt om å levere inn en forenklet analyse på hele indikasjonen, som referert til over. Abrocitinib har tilsvarende indikasjon og pasientindikasjon som tralokinumab. Vi forstår derfor ikke hvorfor det er gjort en forskjellsbehandling her og mener at en bør tilstrebe å behandle produktene enhetlig. Vårt innspill er at det vurderes et forenklet forløp for abrocitinib, likt som for tralokinumab, på hele indikasjonen.

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)

Beskriv kortfattet: Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. For mer informasjon se vårt innspill til metodevarselet til SLV.

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: EMA godkjenning forventet November 2021.

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Pfizer AS er MT innhaver av abrocitinib.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Eg har ingen erfaring med abrocitinib, men har erfaring med bruk av andre JAK-hemmarar til pasientar med alvorleg atopisk eksem.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er bruk for fleire medikament til behandling av alvorleg atopisk eksem. Ikkje alle har effekt av dei medikamenta som er tilgjengelege.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Eg er principal investigator i ein klinisk fase 3-studie med bruk av ein annan JAK1-hemmar til pasientar ≥ 18 år med moderat til alvorleg atopisk eksem. Vi har inkludert 10 pasientar i studien, alle med alvorleg atopisk eksem. Studien har pågått i over to år, og i løpet av den perioden har eg fått ganske god kunnskap om metoden i denne medikamentgruppa.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, metoden bør prioriterast for metodevurdering. Det er bruk for fleire medikament til behandling av alvorleg atopisk eksem, spesielt hos barn der det ikkje er så mange godkjende medikament.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Etablerte alternativ er Olumiant (baracitinib), Lilly, som berre er godkjent for bruk til vaksne. I tillegg Dupixent (dupilumab), Sanofi-Aventis, godkjent for vaksne og barn ≥ 12 år. Andre JAK-hemmarar er under utprøving, men det er usikkert når dei vil bli tilgjengelege.

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

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Turid Thune	Seksjonsoverlege	Hudavdelinga, Haukeland universitetssjukehus

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

Metodevurdering anbefales, vurder inklusjon av flere medikamenter ved samme indikasjon
--

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:

ID2021_053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Min kunnskap har jeg fra studienr NCT03349060 og NCT03575871 Abrocitinib gir signifikant reduksjon av EASI score hos barn over 12år sammenliknet med placebo ved moderat til alvorlig atopisk eksem.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Atopisk eksem har få gode systemiske behandlingsmidler pr. dags dato.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har foreløpig svært begrenset erfaring da abrocitinib ikke er lansert som et behandlingsalternativ på markedet ennå. Nylig ble baricitinib, en annen JAK kinase hemmer, godkjent av beslutningsforum og inngår i LIS anbud. Vi har akkurat begynt å behandle pasienter med dette medikamentet, men har ikke rukket å se behandlingsforløpet ennå.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er ønskelig å metodevurdere dette medikamentet fordi moderat til alvorlig atopisk dermatitt har få gode systemiske behandlingsmidler pr.dags dato. Man kan gjerne vente til Studie nr NCT03720470 er publisert. Det vil gi ytterligere informasjon om effekten sammenliket med den biologiske behandlingen dupilumab.

Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Man kan gjerne vente til studie nr. NCT03720470 er publisert, da vil det foreligge ytterligere dokumentasjon som vil hjelpe vurderingen. I tillegg anbefales det å vente på studier som har langtidsdata utover 12uker mtp effekt og trygghet.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Tilgjengelig: Dupilumab, Baricitinib, Under metodevurdering som kan bli tilgjengelig: Tralokinumab (ID2021_005)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Dupilumab er under metodevurdering for alvorlig atopisk dermatitt i alder 12-17år. Blant JAK kinase hemmerne er abrocitinib eneste som søker godkjenning for alder 12år og oppover i det denne pasientgruppen er inkludert i de preliminære studiene. Vi trenger flere gode systemiske behandlingsmidler for gruppen 12-17år da kronisk sykdom som atopisk dermatitt kan være forbundet med psykisk sykdom som angst og depresjon i en sårbar fase i livet. Gode behandlinger kan være med på å forebygge dette og gi bedre psykisk helse i denne alderen.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sonali Rathour Hansen	Seksjonsoverlege	Hudavdelingen, kir.divisjon, Stavanger Universitetssykehus.

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

Metodevurdering anbefales, merk at det pågående studie som bør hensyntas

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_053: Abrocitinib til bruk hos pasienter >12 år med moderat-alvorlig atopisk dermatitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Utfyllere av dette skjemaet er leger ved hudavdelingen, OUS som regelmessig behandler moderat-alvorlig atopisk dermatitt (AD) og med bred forskningserfaring innen feltet AD. Ingen oppgitte interessekonflikter.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Pr. nå kun 3 godkjent systemiske midler rettet direkte mot AD: Dupilumab, Sandimmun og Baracitinib. Sandimmun er kun godkjent som kortvarig behandling av pasienter >16 år. Baricitinib voksne >18 år. Dupilumab kan bl.a. gi intraktable bivirkninger fra øyne og betinger velvillighet/toleranse for injeksjoner. Med tabletter lettere å trappe ned/finjustere på sikt. Enklere administrasjon og oppbevaring enn sprøyter. Baricitinib har en annen virkningsmekanisme og bivirkningsprofil enn Abrocitinib og er altså ikke godkjent til bruk hos barn.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Gruppen har bred erfaring med bruk av systemiske midler mot AD.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Vi ser et stort behov for flere effektive og trygge behandlingsalternativer for moderat-alvorlig AD i aldersgruppen barn >12 år. AD har stor innvirkning på livskvalitet både hos pasient og pårørende og påvirker søvn, skolegang og utvikling negativt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger resultater fra to placebokontrollerte RCTer (publ. i Lancet og JAMA Derm.) hvor effekt synes å være bedre enn for allerede godkjente Baracitinib til voksne pasienter. Dokumentasjonen synes

	overbevisende og egnet for å konkludere vedr. både effekt og sikkerhet.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Andre småmolekylære midler (JAK-inh.) samt biologiske midler under utprøving.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Vi ser et stort behov for flere trygge, effektive midler i alle aldersgrupper, men spesielt for barn. Det vil være individuell respons og ulike begrensninger v/ nåværende godkjente systemiske midler som pr. nå kun er Dupilumab til barn i alderen 12-16 år.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jan Cezary Sitek	Seksjonsleder, Overlege	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet
Eva Maria Reh binder	PhD, Lege i spesialisering	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet
Teresa L. Berents	PhD, Overlege	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet
Olav Sundnes	PhD, Overlege	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet
Jose Hernan Alfonso	PhD, Lege i spesialisering	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet
Kim M. A. Endre	PhD-kandidat, Lege i spesialisering	Seksjon for hudsykdommer, OUS-Rikshospitalet

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_ 053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg er kun kjent med metoden i behandling av voksne pasienter
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Klinisk vurdering av oppstart behandling, monitorering og oppfølging
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er pr dd kun to behandlingsalternativ for denne aldersgruppen, hvorav det ene er ciklosporin som kun kan brukes over en kortere periode.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kan jeg ikke uttalte meg om
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	• Ciklosporin (Sandimmun®). Hemmer bl.a. IL-2 • Dupilumab (Dupixent®), IL-4/IL-13 hemmer. Godkjent til behandling av atopisk eksem for denne aldersgruppen • Baricitinib (Olmiant®), selektiv JAK1/JAK2 hemmer, hemmer bl.a IL-6 og INF γ2. Brukes pr tid kun til personer over 18 år
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Vi har på Hudavdelingen pr dd svært begrenset erfaring med denne type systemisk behandling av barn.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Marit Saunes	Overlege	Hudavdelingen, St.Olavs hospital

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

Legemiddelverkets anbefaling om hurtig metodevurdering støttes
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_053

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, sjelden sykdom, plasseres hos RHF-ene 1.6.2021

Saksnummer 089-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_054 Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Subkutan injeksjon.
- Pegcetacoplan er et derivat av compstatin, et syklisk peptid som hemmer komplementaktivering på nivået av komplementfaktor C3.
- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden, ervervet klonal blodsykdom som rammer blodceller (hematopoetiske stamceller).
- Det antas at det oppstår 5 nye tilfeller i Norge årlig. Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene.
- Det finnes retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi. Den eneste kurative behandlingen som finnes i dag er allogen stamcelletransplantasjon, men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig sykkelighet.
- Det er identifisert en klinisk fase III-studie avsluttet i august 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Kommentarer fra fagmiljø om valg av komparator (se detaljer i innspillet):

Vurdere generisk eculizumab som komparator? Må ta høyde for at om 1 eller 2 år har vi generisk eculizumab til en brøkdel av prisen. Det er naturlig at man også tar inn ravulizumab som komparator. Nye metoder må ikke kreve at ingen behandling skal settes som komparator, slik de krevde for ravulizumab. Transfusjoner får opp Hb, men til en elendig livskvalitet. Uttalelsen «Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor som er i bruk ved behandling av PNH hos pasienter med den mest alvorlige fenotypen av sykdommen» er feil/ unøyaktig. Komplementblokkade er indisert hos de med PNH a. de som har hatt trombose, b. de som har fått minst 1 transfusjon grunnet hemolyse eller c. hos gravide kvinner. Dette korrelerer med død av PNH, men ikke nødvendig til redusert livskvalitet.

Samlet vurdering / anbefaling: Se kommentarer fra fagmiljøet, spesielt kommentar ang valg av komparator.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Komplementhemming er standard behandling på området. Det er stort klinisk behov, metoden bør prioriteres for metodevurdering. Kunnskapsgrunnlag: Viser til en sammenlignende studie mellom pegcetacoplan og eculizumab er publisert i N Eng J Med i mars 2021, og viser at medikamentet er minst like bra som eculizumab. Etablert behandling: eculizumab (komplementfaktor C5-hemmer) og ravulizumab (også C5-hemmer, men med lang halveringstid).

NYE METODER

Andre kommentarer: Dagens behandling er svært dyr, og alternativer og konkurranse vil være velkomment.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Nytt virkestoff ved sjelden sykdom, hurtig metodevurdering aktuelt.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)			
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, 4).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: - Virkestoffnavn: Pegcetacoplan Handelsnavn: - Legemiddelform: Subkutan injeksjon MT-søker/innehaver: Apellis Ireland Limited (4)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blodsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden, ervervet klonal blodsykdom som rammer blodceller (hematopoetiske stamceller). Foruten røde blodceller (erytrocytter), som rammes i størst grad, kan også andre typer blodceller (granulocytter, monocytter, trombocytter og i noen tilfeller lymfocytter) rammes. Sykdommen skyldes mutasjon(er) i blodcellene i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A). Mutasjonen(ene) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet. Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortelse av de røde blodcellenes levetid (kronisk intravaskulær hemolyse) med forekomst av hemoglobin i urinen (hemoglobinuri). Den er dessuten ofte assosiert med alvorlige komplikasjoner knyttet til dannelse av blodpropper (trombose), aplastisk anemi og mangel på blodceller (cytopeni). Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan tilbakegang (remisjon). I de fleste tilfeller begynner sykdommen snikende, og pasienten kan ha symptomer og tegn på kronisk hemolyse i form av tretthet og gulsott (ikterus). Det er bare omkring en fjerdedel av pasientene som debuterer med blod i urinen om morgenen (klassisk hemoglobinuri). Sykdommen er sjelden, og det antas at det oppstår ca. 5 nye tilfeller i Norge årlig. Sykdommen bryter typisk ut i midten av 30-årene, men ses i alle aldre (2-3).

Dagens behandling

Behandling er beskrevet i retningslinjer for PNH fra Norsk selskap for hematologi PNH (3). Den eneste kurative behandlingen som finnes per i dag er allogen stamcelletransplantasjon, men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig sykkelighet (morbiditet) og at noen pasienter spontant havner i remisjon. Annen aktuell behandling er og har vært symptomatisk behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd.

Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor som er i bruk ved behandling av PNH hos pasienter med den mest alvorlige fenotypen av sykdommen (3), men denne bruken er ikke metodevurdert.

Virkningsmekanisme

Pegcetacoplan er et derivat av compstatin, et syklisk peptid som hemmer komplementaktivering på nivået av komplementfaktor C3 (1).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) (1, 4).

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 fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne >18 år med PNH som primærdiagnose, og under behandling med eculizumab (n=80)	1,080mg pegcetacoplan, subkutan injeksjon, 2 ganger ukentlig eller hver tredje dag	Ecuzumab	Primærutfallsmål: Forandring i hemoglobinnivå i uke 16, målt fra baseline,	NCT03500549	Foreligger Avsluttet august 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2019_061 og ID2019_012)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er foreslått til vurdering i England, NICE (ID3746)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (NIHRIO ID: 15018).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (lest 25.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pegcetacoplan/>
2. Dalgaard J, Brinch L, Tjønnfjord GE. Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri –en sjelden sykdom med mange ansikter, Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 374–8 (lest 16.02.2021)
3. Norsk selskap for hematologi, Nasjonal retningslinjer for PNH (lest 16.02.2021). Tilgjengelig fra https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/nasjonale_retningslinjer_pnh.pdf
4. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency [oppdatert 26.01.2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 25-29 January 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/committees/chmp/publications/publication-agenda-chmp-25-29-january-2021)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_054 Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke besvart
Er det klinisk behov for metoden?	Ikke besvart
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke besvart
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ikke besvart
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke besvart
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ikke besvart
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	1. Spørsmål er om man skal sette generisk eculizumab som komparator eller alexion sin eculizumab som komparator. Dette er et vanskelig spørsmål siden førstnevnte ikke har måtte ta utviklingskostnader etc. Men, man må ta høyde for at om 1 eller 2 år har vi generisk eculizumab til en brøkdel av prisen 2. Det er naturlig at man også tar inn ravulizumab som komparator 3. Nye metoder må "ikke" kreve at ingen behandling skal settes som komparator, slik de krevde for ravulizumab. Det er alltid billigst å dø raskt og tidlig, samt transfusjoner får opp Hb, men til en elendig livskvalitet. 4. Uttalelsen «Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor

	som er i bruk ved behandling av PNH hos pasienter med den mest alvorlige fenotypen av sykdommen» er feil/ unøyaktig. Komplementblokkade er indisert hos de med PNH a. de som har hatt trombose, b. de som har fått minst 1 transfusjon grunnet hemolyse eller c. hos gravide kvinner. Dette korrelerer med død av PNH, men ikke nødvendig til redusert livskvalitet
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Astrid Olsnes Kittang	Overlege	Haukeland universitetssjukehus

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

Sender kommentarer fra fagmiljøet, se spesielt kommentar ang valg av komparator.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_Pegcetacoplan til behandling av paroksysstisk nattlig hemoglobinuri (PNH)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Komplement hemming er standard behandling for PNH. Personlig har jeg lang erfaring med slik behandling hos norske pasienter med PNH. Ved OUS har vi landets mest omfattende erfaring på dette området.
Er det klinisk behov for metoden?	Komplementhemming som behandling ved PNH er det stort behov for
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, definitivt
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, en sammenlignende studie mellom pegcetacoplan og eculizum er publisert i N Eng J Med i mars 2021, og viser at medikamentet er minst like bra som eculizumab.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Etablert behandling er med eculizumab (komplementfaktor C5-hemmer) og ravulizumab (også C5-hemmer, men med lang halveringstid).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Dagens behandling er svært dyr, og alternativer og konkurranse vil være velkomment.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir E. Tjønnfjord	Avdelingsleder Professor	Avdeling for blodsykdommer Oslo universitetssykehus

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_054

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 ved sjelden sykdom, RHF-finansieringsansvar fra 1.6.2021, hurtig metodevurdering aktuelt

Saksnummer 090-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_055 Ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Orphan drug designation.
- Legemiddelform: Oral.
- Ripretinib er en kinasehemmer som hemmer aktiviteten til muterte former av platederivert vekstfaktor (PDGFR)-reseptor α og KIT-tyrosinkinase.
- Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en sjelden kreftform som oppstår i mage-tarmsystemet, av typen sarkomer. Årlig forekomst 10–15 tilfeller per million.
- Det er identifisert to kliniske fase III-studier, en estimert ferdig desember 2020 (status aktiv, resultater foreligger), en estimert fullført i 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for sarkom – 4/2018.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Nytt virkestoff ved sjelden kreftsykdom.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST)			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (3). Metoden er godkjent i US Food and Drug Administration (FDA) (1, 3). 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: L01EX19 Virkestoffnavn: Ripretinib Handelsnavn: Legemiddelform: Oral MT-søker/innehaver: Deciphera (2, 3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer: Mage- og tarmkreft;
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er en uvanlig kreftform som oppstår i mage-tarmsystemet. GIST tilhører en type kreft som heter sarkomer, og dette er svulster som forekommer i bindevev, muskulatur, fett og skjelett. Ca. 50-70 % av alle GIST'er er lokalisert i magesekken, 20-30 % er lokalisert i tynntarm og 5-15 % i tykktarm og endetarm. GIST kan også oppstå i spiserøret og i bukhulen i sjeldne tilfeller (4).

Den årlig forekomsten av GIST er på 10–15 tilfeller per million, men er likevel den vanligste subtypen av sarkom. Sykdommen har lik kjønnsfordeling, og median alder ved diagnose er 65 år (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkomer (6). Ved inoperabel GIST eller metastaser er systemisk behandling med tyrosinkinasehemmeren imatinib førstelinjebehandling. Cirka 50 % av pasientene med avansert GIST lever etter 5 år ved bruk av imatinib. Sunitinib er etablert som standard 2. linjebehandling og regorafenib er etablert som 3. linjebehandling ved metastatisk GIST. Andre tyrosinkinasehemmere har vist å ha effekt ved GIST. Disse inkluderer blant annet pazopanib, nilotinib og sorafenib. Disse er ikke godkjente til bruk for GIST. Etter tredjelinje finnes det ikke godkjent behandling (6).

Virkningsmekanisme

Ripretinib er en kinasehemmer som hemmer aktiviteten til muterte former av platederivert vekstfaktor (PDGFR)- reseptor α og KIT-tyrosinkinase som driver sykdomsprogresjon hos de fleste GIST-pasienter (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Fjerdelinjebehandling av avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST) (2, 3).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert kontrollert studie (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter som har mottatt ≥ 3 tidligere kreftbehandlinger for GIST (N=129)	Ripretinib 150 mg/dag	Placebo	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT03353753 , Fase 3	Estimert fullført desember 2020, status som aktiv. Resultater foreligger.
Pasienter over 18 år som har GIST, som har progrediert etter imatinib eller ikke tåler imatinib (N=426)	Ripretinib 150 mg/dag	Sunitinib 50 mg/dag	PFS	NCT03673501 , Fase 3	Aktiv, Estimert fullført mars 2022

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det finnes ett legemiddel til vurdering i Nye metoder for GIST, ID2020_002 . Det foreligger én ferdigstilt fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av GIST (8).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering (9).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (3).

4. Referanser

- (1) Novel Drug Approvals for 2020 (13.01.2021). Hentet 17.02.2021, fra <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>
- (2) European Medicines Agency, EMA. Hentet 16.02.2021, fra <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>
- (3) Ripretinib (26.02.2019) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16.02.2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ripretinib/>
- (4) Støtteforening for alle berørte av sarkomer. Hentet 17.02.2021, fra <https://www.sarkomer.no/sarkom-er/blottevssarkom/>
- (5) <https://tidsskriftet.no/2018/10/klinisk-oversikt/multimodal-kreftbehandling-av-gastrointestinal-stromal-tumor>
- (6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2697. Hentet 17.02.2021, fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/sarkomer-handlingsprogram>
- (7) Deciphera. Hentet 24.02.2021, fra <https://www.deciphera.com/pipeline/ripretinib-dcc-2618/>
- (8) FHI (29.03.2012). Hentet 24.02.2021, fra <https://www.fhi.no/publ/2012/vurdering-av-sunitinib-som-andrelinjebehandling-ved-gist-gastrointestinal-s/> [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_002_Avapritinib_til_behandling_av_avansert_GIST_\(Metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_002_Avapritinib_til_behandling_av_avansert_GIST_(Metodevarsel).pdf)
- (9) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 24.02.2021, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10671/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_055

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for sarkom – 4/2018

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Det står i pkt 1.6. i metodevarselet at fagområdet er mage/tarmkreft. I fagmiljøene tilhører GIST fagområdet sarkom

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 ved sjelden kreftsykdom, EHF finansieringsansvar fra 1.6.2021

Saksnummer 091-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_056 Sitoiganap til behandling av gliom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Avansert immunterapi. Avansert immunterapi basert på ekstraherte tumorceller og lysater som stimulerer pasientens immunsystem til å gjenkjenne og angripe tumorceller.
- Identifisert en kliniske studie (fase III) hvor resultater estimeres til mars 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Vil potensielt påvirke det nye nasjonale handlingsprogrammet for hjernesvulster (publisert desember 2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.06.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Sitoiganap til behandling av gliom

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX

Virkestoffnavn: Sitoiganap

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Epitopoietic Research
Corporation (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Kreft i sentralnervesystemet

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gliom er en type svulst i sentralnervesystemet som vokser fra gliaceller, støttecellene for selve nervevevet (2). Det finnes en rekke forskjellige svulsttyper som vokser fra slike støtteceller, med blandingsformer og varierende grad av ondartethet (malignitet). Hovedtyper er astrocytomer, oligodendrogliomer og ependymomer. Gliomer graderes ifølge mikroskopisk cellebilde og vekstmønster fra lavgradig til høygradig maligne, etter en skala på I-IV. De mest ondartede (grad IV) betegnes ofte *glioblastoma multiforme* (GBM).

Malignitetsgraden tiltar ofte ved økende alder hos pasienten ved diagnosetidspunktet, og ved eventuelt tilbakefall av svulsten (2). Symptomer er som for hjernesvulst for øvrig, og varierer etter lokalisasjon, utbredelse og veksthastighet. Vanlige symptomer inkluderer hodepine, kvalme, synsforstyrrelser, epileptiske anfall, nedsatt muskelkoordinasjon og endring av personlighet.

Det diagnostiseres årlig om lag 600 nye tilfeller av gliom i Norge (2).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (3, 4). Lavgradige ependymale svulster og grad I astrocytomer er i de fleste tilfeller velgrensede og kurable. Diffuse astrocytomer og oligodendrogliomer er svulsttyper som er prinsipielt inkurable, men hvor en stor del av pasientene kan leve godt i mange år. Behandling av høygradige diffuse gliomer (anaplastisk gliom og GBM) har som formål å gi lengst mulig levetid med best mulig livskvalitet. Hos gamle og/eller pasienter med svært redusert allmenntilstand kan tumorrettet behandling utelates til fordel for symptomatisk behandling.

Kirurgisk behandling med reseksjon er i dag vanligvis førstevalget hos de fleste med diffuse lavgradige gliomer (3). Pasienter som ikke er kandidater for tidlig kirurgi kan vurderes for behandling med stråleterapi etterfulgt av kjemoterapi i form av PCV (prokarbazin, lomustin og vinkristin). Temozolomid bør vurderes ved intoleranse og progresjon under behandling med PVC. Alle pasienter med høygradige diffuse gliomer skal vurderes for multimodal terapi inkludert kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi (4).

Behandling ved residiv (tilbakefall) vil være ulik avhengig av allmenntilstand, diagnose, tid siden primærbehandling og residivlokalisasjon. I prinsippet er alle tumorrettede behandlingsmåter aktuelle, men det er kjemoterapi som oftest blir brukt (4).

Virkningsmekanisme

Sitoiganap er en avansert immunterapi basert på ekstraherte tumorceller og lysater som stimulerer pasientens immunsystem til å gjenkjenne og angripe tumorceller. Legemiddelet består av en blanding av autologe (kroppsegne) tumorceller og allogene tumorceller, ekstrahert fra gliomer fra tre forskjellige donorer, og lysatene til alle disse cellene (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av residiv av gliom eller progressivt gliom (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 [randomisert kontrollert (RCT) fase II studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med residiv/progressiv grad IV gliom (Estimert N = 84)	Sitoiganap subkutan (s.c.), 500 µg granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF) s.c., 50 mg/dag syklofosamid oralt og 10 mg/kg bevacizumab intravenøst (i.v.). Behandling gjentas hver 28. dag inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.	Kontrollgruppen mottar bevacizumab som for intervensjonsgruppen, men mottar placebo s.c. og oralt i stedet for henholdsvis sitoiganap + GM-CSF og syklofosamid. Behandling gjentas hver 28. dag inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.	Totaloverlevelse ¹ (OS) og progresjonsfri overlevelse ² (PFS)	NCT01903330 (Fase II-studie)	Estimert mars 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonal -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).

¹ Primært utfallsmål

² Sekundært utfallsmål

4. Referanser

- (1) Sitoiganap: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 12. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sitoiganap/>
- (2) Gliom: Store Medisinske Leksikon, SNL [oppdatert 12. november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/gliom>
- (3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse lavgradige gliomer hos voksne: Helsedirektoratet [oppdatert desember 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjernesvulster-handlingsprogram/Handlingsprogram%20-%20diffuse%20lavgradige%20gliomer.pdf/_attachment/inline/8bf0a908-b6b1-448d-af06-b3ef8e3b0686:c42b4e5dee8e7ceeb3f93625d1e4dee13688eae8/Handlingsprogram%20-%20diffuse%20lavgradige%20gliomer.pdf
- (4) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse høygradige gliomer hos voksne: Helsedirektoratet [oppdatert desember 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjernesvulster-handlingsprogram/Handlingsprogram%20-%20diffuse%20h%C3%B8ygradige%20gliomer.pdf/_attachment/inline/8301efd9-e822-4440-ac66-1377bbc3336e:85d95dc032aac590f88178c33b10886d9b89ddee/Handlingsprogram%20-%20diffuse%20h%C3%B8ygradige%20gliomer.pdf
- (5) ERC Belgium Submits Marketing Authorization Application to European Medicines Agency (EMA) for Glioblastoma Immunotherapy, SITOIGANAP: Business Wire [oppdatert 26. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.businesswire.com/news/home/20200625005936/en/ERC-Belgium-Submits-Marketing-Authorization-Application-to-European-Medicines-Agency-EMA-for-Glioblastoma-Immunotherapy-SITOIGANAP>
- (6) ERC1671 for treating progressed or recurrent grade IV glioma (glioblastoma or gliosarcoma) (ID1623) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10489). [oppdatert 27. november 2019; lest 09. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10489/documents>
- (7) ERC1671 (Gliovac) for recurrent grade IV glioma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10596. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/erc1671-gliovac-for-recurrent-grade-iv-glioma/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.03.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_056

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.).

Vil potensielt påvirke det nye nasjonale handlingsprogrammet for hjernesvulster (publisert desember 2020): [Hjernesvulster - handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: Kaja.Fjell.Jorgensen@helsedir.no

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 ved sjelden kreftsykdom, RHF finansieringsansvar fra 1.6.2021

Saksnummer: 092-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	15.04.2021

Notat for ID2018_032 mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er bestilt en hurtig metodevurdering av mogamulizumab til behandling av MF og SS, og Kyowa Kirin har levert dokumentasjon til metodevurderingen. Opprinnelig bestilling for ID2018_032 hadde følgende ordlyd: *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab til behandling av kutant T-cellelymfom under forutsetning av at det finnes dokumentasjonsgrunnlag*. Senere har Bestillerforum oppdatert bestillingsordlyden til å reflektere godkjent indikasjon: «*Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling*».

Som første bestillingsordlyd antyder har det vært uklart om det finnes tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag til å gjennomføre en metodevurdering i henhold til bestilling. Gitt at metodevurderingen ble bestilt før innføring av strukturerte differensierte løp, ble ID2018_032 bestilt uten spesifisering om det skulle være en forenkling eller ikke. Legemiddelverket har videre mottatt dokumentasjonspakke fra Kyowa Kirin og mener det ikke vil være mulig å etablere en SLV_IKER eller eksplorativ IKER for mogamulizumab. Dette skyldes flere forhold. Dokumentasjonsgrunnlaget for mogamulizumab stammer fra en direkte sammenlignende studie mot vorinostat, med utstrakt cross-over for vorinostat til mogamulizumab. Vorinostat er et legemiddel som ikke brukes i norsk klinisk praksis. Det er derfor ikke mulig å etablere relativ effekt av mogamulizumab, hverken mot placebo eller aktuelle komparatorer. Det er undersøkt om det er mulig å gjøre en indirekte sammenligning, men tilgjengelig effektdokumentasjon av ulike behandlinger for denne pasientpopulasjonen er begrenset og studiene er heterogene med tanke på utfallsmål, pasientpopulasjoner og behandlingsregimer. Videre forventes det ikke nye data fra mogamulizumab for aktuell pasientpopulasjon (sist oppdatert 2019).

Forslag til Bestillerforum:

Bestilling ID2018_032: *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling, endres til:*

ID2018_032: *Forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.*

Saksnummer: 093-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	15.04.2021

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

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum RHF her om at følgene presisering er foretatt:

ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet samt en beskrivelse av norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke har hatt effekt eller etter minimum en tidligere behandling når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Dette ble 15.04.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet samt en beskrivelse av norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon **har vært mislykket** eller etter **minst to tidligere behandlinger** når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Saksnummer: 094-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	18.04.2021

ID2019_080 Selinexor som kombinasjonsbehandling med lavdose deksametason ved relapsert og refraktær myelomatose. Behov for oppdrag nå?**Bakgrunn**

- Metoden ble behandlet i Bestillerforum (26.08.2019), beslutningen ble: Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.
- Inntil nylig har det vært en aktiv nasjonal standardavtale for Compassionate Use av Selinexor.
- Selinexor (Nexpovio) fått positiv opinion i EMA i januar 2021.

Saksnummer: 095-21

Status for oppdrag om diagnostiske tester (ref. ID2019_074)

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	10.03.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- Folkehelseinstituttet ønsker å oppdatere Bestillerforum RHF om status i oppdrag ID2019_074 som skal skissere mulige innretning på oppdrag innen diagnostikk/PM
- Det foreløpige arbeidet med ID2019_074 og erfaringer fra andre enkeltstående oppdrag om diagnostikk (ID2019_095, ID2019_115 og ID2020_049) peker på flere generelle problemstillinger som vil være nyttig å få diskutert i Bestillerforum RHF.

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag å lage en rapport som presenterer ulike tilnæringsmåter og viktige veivalg for utforming og gjennomføring av metodevurderinger av tester for valg av kreftbehandling (ID2019_074). Hensikten er å avklare når det anses som klinisk relevant å gjennomføre metodevurderinger av molekylærpatologiske tester og hva slags informasjon som skal inngå i slike metodevurderinger. Rapporten utarbeides i samarbeid med fagekspertene som er oppnevnt av RHFene, og har foreløpig blant annet resultert i et forslag til rammeverk for hva slags informasjon som kan inngå i fremtidige metodevurderinger.

Status for arbeidet

Det foreslåtte rammeverket for metodevurdering av diagnostiske tester skiller mellom testers analytiske validitet, kliniske validitet og kliniske nytte, og det peker på andre perspektiver som kan være relevant å belyse. Folkehelseinstituttet benytter det foreslåtte rammeverket i spesifikke oppdrag for å få praktisk erfaring med hvilket innhold og fremgangsmåter som vurderes som nyttig og relevant sett fra beslutningstakers ståsted. I ID2019_095 om FLT3, som nylig ble publisert, benyttes forenklet fremgangsmåte tilsvarende en kartlegging. I ID2020_049 om PD-L1 vil vi besvare oppdraget ved å formidle data fra to eksisterende kunnskapsoversikter som ble identifisert i litteratursøket. I ID2019_115 om ROS1 løses som et mer omfattende prosjekt der vi besvarer flere underspørsmål i tråd med det foreslåtte rammeverket. Metodevurderingene om ROS1 og PD-L1 planlegges ferdigstilt i april.

FHI ønsker å anvende erfaringer med de første leveransene (inkl. tilbakemelding fra Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for Nye metoder) når vi i det overgripende oppdraget ID2019_074 drøfter hvordan denne type spørsmål bør metodevurderes i fremtiden.

Parallelt med vår utvikling av rammeverk for metodevurdering pågår det flere aktuelle initiativ med særlig relevans for vurdering av organisatoriske forhold. I januar 2021 publiserte Det Norske Veritas-GL og BIGMED en [rapport](#) om tekniske og organisatoriske faktorer knyttet til implementering av Next-Generation Sequencing (NGS) diagnostikk i nordiske land. I november 2020 publiserte Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin en [rapport](#) som viser at tilbudet om gentesting av kreftpasienter varierer mellom helseforetakene. Den samme

rapporten viser at de fleste sykehusene som ikke har etablert NGS i rutine har konkrete planer om å innføre dette i løpet av 2021. Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin skal levere en ny rapport om NGS sommeren 2021 med innhold som til dels sammenfaller med problemstillingene FHI planla å få belyst i oppdrag ID2019_074, og dermed vil det være fordelaktig med en samstemming mellom de to leveransene. FHI har etablert god dialog med relevante fageksperter i Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin.

Ved nyttår meldte Folkehelseinstituttet seg inn som observatør i CONNECT samarbeidet. CONNECT knytter sammen flere viktige initiativ som skal bidra til implementering av presisjonsmedisin innen kreft (InPreD, IMPRESS og INSIGHT). Samarbeidsprosjektet er fortsatt i en tidlig fase, men det er forventet at dette arbeidet vil bidra til videreutvikling av metodevurderingsarbeidet ved Folkehelseinstituttet.

Aktuelle problemstillinger

I sin nåværende form skiller rammeverket mellom vurdering av testers analytiske validitet, kliniske validitet og kliniske nytte. Analytisk validitet er her ment å omhandle egenskaper som reliabilitet, test-retest-validitet og samsvar med andre tester (sensitivitet/spesifisitet etc.). Klinisk validitet sier noe om hvorvidt testen korrelerer med kliniske utfall (prognose/behandlingsresistens etc.). Ved vurdering av klinisk nytte vurderes testen i lys av hvordan bruken av spesifikke tester påvirker behandlingsvalg og pasientutfall. Vurdering av klinisk nytte aktualiserer behov for å utvikle integrerte evalueringsmodeller der ressursbruk og nytte ved bruk av tester og medikamenter vurderes i den samme beslutningsmodellen basert på et helhetlig pasientforløp. Dette er i tråd med det nye kravet fra EU-forordningene om medisinsk utstyr om at det skal dokumenteres tilstrekkelig klinisk dokumentasjon for å demonstrere klinisk nytte og sikkerhet ved bruk av *in vitro* diagnostisk medisinsk utstyr (Forordning (EU) 2017/746 om *in vitro*-diagnostisk medisinsk utstyr). EU-forordningen får full anvendelse i 2022. Andre aspekter som kan vektlegges er praktiske og organisatoriske forhold, etikk, juss, sosiale implikasjoner og pasientperspektiv.

Det er tett kopling mellom nytten av selve behandlingen og nytten av den diagnostiske metoden. Nytteverdien av en test i de spesifikke oppdragene bør derfor evalueres som en helhetlig vurdering av diagnostiske metoder og de konsekvensene testresultatene har for behandlingsvalg og kliniske pasientutfall. En slik analyse kan også gi svar på nytten av å implementere test ev en ny biomarkør og en ny behandling i kombinasjon sammenlignet med nåværende kliniske praksis. Dette er spesielt viktig med hensyn til vurdering av prioriteringskriteriene.

Til diskusjon

- Sykehuslaboratoriene har selvstendig ansvar for å validere testene de kjører. Dette kan forstås som at ansvaret for å vurdere analytisk validitet ligger hos laboratoriene. Har Bestillerforum RHF tanker eller refleksjoner rundt denne grenseoppgangen?
- Når NGS er etablert kan flere gener testes uten vesentlige kostnader. Skal tester som inngår i NGS håndteres på annen måte enn diagnostikk som krever etablering av nye 'in-house' tester eller økt bruk av andre kommersielt tilgjengelige 'test-kit'?
- Hva utløser behovet for en metodevurdering av 'companion diagnostics'? Sett bort fra testens evne til å selekttere pasienter med forventet effekt av behandlingen (som ikke kan vurderes isolert fra legemiddelet) – hvilken dokumentasjon trengs om testen (for eksempel om forekomst av mutasjoner eller testens korrelasjon med kliniske utfall) før man kan si ja eller nei til medikamentet?

Saksnummer: 096-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	19.04.2021

Ulike oppdrag legemiddelfirma Alexion Pharma AB, ikke vil levere inn dokumentasjon til metodevurderinger for:

ID2019_117- Ravulizumab (Ultomiris) - Indikasjon II -Behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom.

ID2019_012- Ravulizumab Behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdragene overfor er gitt av Bestillerforum RHF ved ulike datoer, og det er det blitt bestilt metodevurderinger for samtlige oppdrag.

Legemiddelverket har etter flere purringer fått informasjon innehaver av markedsføringstillatelsen, at de ikke planlegger å sende inn dokumentasjon for oppdragene som er bestilt.

Bakgrunn for saken

Ultomiris fikk i markedsføringstillatelse (MT) for den første indikasjonen 02. juli 2019. Preparatet 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 eculizumab i minst de siste 6 månedene.

25. juni 2020 ble det innvilget markedsføringstillatelse (MT) for den andre indikasjon, til behandling av pasienter med kroppsvekt på 10 kg eller mer med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) som er behandlingsnaive for komplement hemmer eller har fått eculizumab i minst 3 måneder og har vist respons på eculizumab.

Informasjon fra firma:

Tilbakemelding fra firma den 02.12.2020, etter purring av forventet innlevering av dokumentasjon til metodevurdering:

"We refer to the method warnings for Ultomiris and Soliris and that Alexion has previously signaled an intention to submit documentation in accordance with the Ordering Forum's order for the indications Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuremia (PNH) and atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)..

After careful consideration, and as a consequence of this, Alexion has concluded that the company will not find it possible to prioritize this in the foreseeable future."

Prisinformasjon:

Ultomiris fikk fastsatt maksimalpris 15. februar 2021 og firma har meldt inn at de markedsfører legemiddelet fra 1. mars 2021.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Maksimal AUP NOK
Ultomiris	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	300 mg/3 ml	65 652,80
Ultomiris	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	1 100 mg/11 ml	240 630,10

Dosering

Voksne pasienter med PNH eller aHUS

Det anbefalte doseringsregimet består av en startdose etterfulgt av vedlikeholdsdosering, administrert ved intravenøs infusjon. Dosene som skal administreres er basert på pasientens kroppsvekt, som vist i tabell 1. Hos voksne pasienter (≥ 18 år) skal vedlikeholdsdoser administreres hver 8. uke, med oppstart 2 uker etter administrasjon av startdosen. Doseringsplanen kan unntaksvis avvikes fra med ± 7 dager for den planlagte infusjonsdagen (unntatt for første vedlikeholdsdose av ravulizumab, men påfølgende dose skal administreres i henhold til opprinnelig plan).

For pasienter som bytter fra ekulizumab til ravulizumab skal startdosen av ravulizumab administreres 2 uker etter siste ekulizumabinfusjon, og deretter administreres vedlikeholdsdoser hver 8. uke, med oppstart 2 uker etter administrasjon av startdosen, som vist i oversikten under.

Ravulizumab vektbasert doseringsregime	Startdose (mg)	Vedlikeholdsdose (mg)*	Doseringsintervall
Kroppsvektområde (kg)			
≥ 40 til < 60	2 400	3 000	Hver 8. uke
≥ 60 til < 100	2 700	3 300	Hver 8. uke
≥ 100	3 000	3 600	Hver 8. uke

*Vedlikeholdsdose administreres 2 uker etter startdosen

Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)

Pediatrike pasienter med aHUS og en kroppsvekt ≥ 40 kg behandles i henhold til doseringsanbefalingene for voksne. De vektbaserte dosene og doseringsintervallene for pediatrike pasienter ≥ 10 kg til < 40 kg er vist i oversikten under.

Ravulizumab vektbasert doseringsregime for pediatrike pasienter under 40 kg	Startdose (mg)	Vedlikeholdsdose (mg)*	Doseringsintervall
Kroppsvektområde (kg)			
≥ 10 til < 20	600	600	Hver 4. uke
≥ 20 til < 30	900	2 100	Hver 8. uke
≥ 30 til < 40	1 200	2 700	Hver 8. uke

*Vedlikeholdsdose administreres 2 uker etter startdosen

Kostnader per år

For dette legemidlet, er det gjort en forenklet beregning grunnet at behandlingsregime ikke sammenfaller med 1. år. Av pragmatiske grunner er derfor kostnaden til vedlikeholdsdosen som settes hver 8. uke, beregnet å gi 6,5 ganger. Vedlikeholdsdosen for barn under 20 kg som settes hver 4. uke, er beregnet å gi 13 ganger.

Ultomiris					
PNH					
Ravulizumab vektbasert doseringsregime Kroppsvekt-område (kg)	Start-dose (mg)	Vedlikeholds-dose (mg)	Doseringsintervall	Vedlikeholds-dose per gang, i NOK	Kostnad per år i NOK
≥ 40 til < 60	2 400	3 000	Hver 8. uke	612 566	3 981 678
≥ 60 til < 100	2 700	3 300	Hver 8. uke	721 890	4 692 287
≥ 100	3 000	3 600	Hver 8. uke	787 543	5 119 030
aHUS					
Ravulizumab vektbasert doseringsregime for pediatriske pasienter under 40 kg Kroppsvekt-område (kg)	Start-dose (mg)	Vedlikeholds-dose (mg)	Doseringsintervall		
≥ 10 til < 20	600	600	Hver 4. uke	131 306	1 706 973
≥ 20 til < 30	900	2 100	Hver 8. uke	459 570	2 987 202
≥ 30 til < 40	1 200	2 700	Hver 8. uke	590 875	3 840 689

Salg av legemidlene

Fra samtlige av våre kilder, som er:

I verken Farmastat (<https://farmastat.no>), Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) og reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), er det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Legemiddelverkets vurdering:

Med dagens pris er det lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning i Bestillerforum, basert på informasjonen i notatet.

Sak 097-21 Eventuelt