

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Digitalt møte
- Tidspunkt:** Mandag 24. april kl. 13:00- 14:00
- Deltakere:** Helse Sør-Øst RHF v/ Leder av Bestillerforum for Nye metoder, fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved
- Kopi:** Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Ulrich Spreng.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 064-23	Protokoll fra møte 20. mars 2023.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 065-23	Forslag: ID2023_034 Pirfenidon til behandling av progressiv lungefibrose av ikke-ideopatisk type (non-IPF). Off-label bruk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 066-23	Forslag: ID2023_036 Eculizumab (Soliris) til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 067-23	Metodevarsel: ID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapieresistente tvangslidelser.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 068-23	Metodevarsel: ID2023_033 Magnetiske katetre med radiofrekvens til perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse til bruk ved hemodialyse ved kronisk nyresvikt, f.eks. WavelinQ AVF system.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 069-23	Metodevarsel: ID2023_028 Ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist hårfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 070-23	Metodevarsel: ID2023_040 Durvalumab (Imfinzi) til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 071-23	Metodevarsel: ID2023_041 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 072-23	Metodevarsel: ID2023_042 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 073-23	Metodevarsel: ID2023_043 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 074-23	Metodevarsel: ID2023_044 Vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 075-23	Metodevarsel: ID2023_045 Cabotegravir for preeksponeringsprofilakse av HIV-1-infeksjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 076-23	Oppdrag: ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. Forslag om endring av oppdrag. Notat fra SLV.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 077-23	Oppdrag: ID2020_087 Venetoclax (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt	<i>Til orientering.</i>

NYE METODER

	myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Innspill fra Blodkreftforeningen.	
Sak 078-23	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_010, ID2022_123. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 079-23	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 080-23	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

20.03.2023 - protokoll

man. 20 mars 2023, 13.00 - 15.00

Deltakere

Björn Gustafsson, Björn Egil Vikse, Geir Tollåli, Ulrich Johannes Spreng, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Kjetil Brurberg, Jan Marcus Sverre, Runar Skarsvåg, Asbjørn Mack, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Hilde Røshol, Kirsti Hjelme, Eva Godske Friberg, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Marianne Saugestad, Ingvild Klevan, Karianne Johansen, Ellen Nilsen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Orthagen, Atle Fretheim (sak 058-23)

Møteprotokoll

Sak 040-23 Protokoll fra møte 13. februar 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 13.02.2023 ble godkjent.

Sak 041-23 Forslag: ID2023_014 Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til beh. av voksne med avansert NSCLC med KRAS G12C-mut. og progr. e. minst (...) (Se.ID2021_108). Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder spesifiserte allerede i oppdraget for ID2021_108 at innsendt analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib til den aktuelle indikasjonen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en ny nasjonal metodevurdering, men opprettholder tidligere beslutning. Bestillerforum ber om at firma anmoder om en metodevurdering når fase III-dataene foreligger.

Sak 042-23 Forslag: ID2023_018 Isatuksimab til behandling av residiverende refraktær myelomatose. Til drøfting.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for isatuksimab til behandling av residiverende refraktær myelomatose.

Sak 043-23 Metodevarsel: ID2023_019 Epidural ryggmargsstimulering til behandling av kronisk, radikulær smerte i korsrygg. Til drøfting.

Det pågår flere studier på epidural ryggmargsstimulering.

Bestillerforum for nye metoder anbefaler at bruk av epidural ryggmargsstimulering gjøres innenfor rammene av studier.

Beslutning

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

Sak 044-23 Metodevarsel: ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. Thopaz+). Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder anbefaler at helseforetak som vurderer å ta nye typer thoraxdren i bruk gjennomfører en mini-metodevurdering.

Beslutning

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

Sak 045-23 Metodevarsel: ID2023_022 Abatacept (Orencia) til prof. beh. av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abatacept (Orencia) til profylaktisk behandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 046-23 Metodevarsel: ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (fiksert dose i en tablett) til behandling av voksne med akutt myelogen leukemi (AML). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for decitabin og cedazuridin (fiksert dose i en tablett) til behandling av voksne med akutt myelogen leukemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 047-23 Metodevarsel: ID2023_024 Leriglitazon behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for leriglitazon til behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD). Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 048-23 Metodevarsel: ID2023_025 Melfalanflufenamid (Pepaxti) i komb. med deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst to tidl beh og hvor (...). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for melfalanflufenamid (Pepaxti) i kombinasjon med deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og forrige behandlingslinje. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 049-23 Metodevarsel: ID2023_026 Sacituzumabgovitekan (Trodelyv) til beh. av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne som tidl. (....). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sacituzumabgovitekan (Trodelyv) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 050-23 Metodevarsel: ID2023_027 Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 051-23 Metodevarsel: ID2023_029 Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 052-23 Metodevarsel: ID2023_030 Masitinib i kombinasjon med riluzol til behandling av voksne med amyotrofisk lateralsklerose (ALS). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for masitinib i kombinasjon med riluzol til behandling av voksne med amyotrofisk lateralsklerose (ALS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 053-23 Metodevarsel: ID2023_031 Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rezafungin til behandling av invasiv

candidiasis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 054-23 Metodevarsel: ID2023_035 Kvizartinib til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kvizartinib i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 055-23 Metodevarsel: ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til beh. av ALL og LBL hos voksne og barn som har utviklet (...). Til drøfting.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier.

Sak 056-23 Oppdrag: ID2023_012 Magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag). Notat fra FHI. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Leverandøren oppfordres til å sende inn et forslag når de er klare for å levere en dokumentasjonspakke.

Sak 057-23 Oppdrag: ID2020_093 Tester som påviser RET positive funn. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Sak 058-23 Oppdrag: ID2019_072 Fullstendig metodevurdering legemidler til behandling ved RRMM. Utkast til metodevurdering fra FHI. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer oppdraget. Metodevurderingen kan sendes til de regionale helseforetakene.

Sak 059-23 Oppdragene: Bruk av robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktektomi (ID2022_133). FHI info om status for arbeidet. Til orientering.

Folkehelseinstituttet planlegger å ferdigstille og publisere prosjektplaner for alle de tre oppdragene i løpet av april 2023.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar statusinformasjonen til orientering.

Sak 060-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_096, ID2020_041, ID2020_042, ID2022_009, ID2021_143 og ID2022_033. Notat fra SLV og Sek. for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 061-23 Informasjon om sak (039-2023) i Interreg. fagdir.møte: «Rekruttering av fagekspertter (...). Status for arbeid. Notat fra sek. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 062-23 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder drøftet utkast til strategi for videreutviklingen av Nye metoder og innspill som er kommet til arbeidet med denne. Strategien blir ellers hovedtema på referansegruppenes møter den 27. mars.

Nye metoder planlegger å starte med anmodninger fra mai 2023. Statens legemiddelverk informerte om at de i lys av dette planlegger for at deres siste leveranse av metodevarsler blir til maimøtet i Bestillerforum.

Beslutning

Fagdirektørene og sekretariatet for nye metoder tar med innspillene som er kommet inn i det videre arbeidet med strategien.

Bestillerforum tar informasjonen fra Statens legemiddelverk (SLV) om avviking av metodevarsling i forbindelse med overgang til anmodning til orientering. Det er planlagt metodevarsler fra SLV til og med møtet i Bestillerforum i mai.

Sak 063-23 Eventuelt

Saksnummer 065-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_034 Pirfenidon til behandling av progressiv lungefibrose av ikke-ideopatisk type (non-IPF). Off-label bruk. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er: Helse Bergen HF
- Forslaget gjelder pirfenidon brukt off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-ideopatisk type (non-IPF).
- Forslagsstiller mener bruken av metoden er kostnadseffektiv og bør tilbys i Norge. Videre at det er berettiget grunn til å tro effekten av pirfenidon vil være tilsvarende som for nintedanib - det støttes av gjeldende internasjonale retningslinjer. Lungeavdelingen i Helse Bergen ønsker å benytte legemidlet for angjeldende pasientkategori og mener prioriteringskriteriene er oppfylt.
- Behandling med nintedanib for indikasjonen progressiv non-IPF fibrose (ID2019_136) ble avslått i Beslutningsforum høsten 2022 begrunnet i pris. Pasientgruppen har et udekket medisinsk behov. De mener at pirfenidon, etter bortfall av patent på Esbriet (pirfenidon) – med dramatisk prisfall som følge, representerer en mulighet for å gi denne pasientgruppen et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.
- Legemiddelet er allerede i bruk ved idiopatisk lungefibrose (on label mot IPF), og forskrivende leger er godt kjent med forskrivning og oppfølging, inkl. monitorering av bivirkninger.
- Pirfenidon har som hovedbivirkninger kvalme, anoreksi og vekttap, som ses i varierende grad hos 20-30% av pasientene. Videre er det risiko for soleksem og forhøyede leverenzymmer. Forsinket sårtilheling kan være et tema, for eksempel ved stor kirurgi. Ca. 20 % av pasientene må seponere grunnet bivirkninger. Alle bivirkningene pleier reverseres ved seponering.
- Estimert 80 pasienter i opptaksområdet for Helse Bergen. Har ikke tilgang til estimat på nasjonalt nivå.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet, FHI (hele vurderingen vedlagt)

- Idiopatisk lungefibrose (IPF) er en progressiv sykdom som fører til gradvis arrdannelse i lungene, redusert lungekapasitet og tidlig død. Noen former for non-IPF er også progressive. Progressive former kan føre til forkortet levetid.
- Forslagsstillerne påpeker at den aktuelle pasientgruppen med progressiv non-IPF har et udekket behov. De ber derfor om at det gjøres en vurdering av om pirfenidon kan være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ hos denne pasientgruppen.
- Sykdommene angis å forekomme sjelden. FHI har ikke funnet konkrete tall på forekomst i Norge.
- Det finnes to legemidler med ulike virkningsmekanismer som virker antifibrotisk og kan bremse sykdommen; nintedanib og pirfenidon. Disse er kun aktuelle for pasienter med en progressiv form for lungefibrose. Nintedanib som behandling for non-IPF ble behandlet i Beslutningsforum i 2020 og ble ikke innført grunnet for høy pris i forhold til nytte. Pirfenidon var til vurdering hos EMA i 2021, men søknaden ble trukket av produsenten. Søknaden ble trukket etter EMAs initiale vurdering hvor de stilte spørsmål blant annet ved robusthet ved og varighet av studien som lå til grunn for søknaden.

NYE METODER

- FHI har identifisert nyere systematiske oversikter om effekten av pirfenidon hos aktuelle pasientgruppe. Pirfenidon er også omtalt i amerikanske retningslinjer fra 2022.
- Det finnes randomiserte studier av pirfenidon hos pasienter med non-IPF. Det har vært stilt spørsmål ved kvaliteten av disse.
- FHI har identifisert pågående randomiserte studier blant annet av pasienter med progressiv lungefibrose etter Covid-19.
- FHI anbefaler en fullstendig metodevurdering. En fullstendig metodevurdering med helseøkonomisk modell vil kunne besvare prioriteringskriteriene for off-label bruk av pirfenidon ved non-IPF. Hvorvidt dokumentasjonsgrunnlaget gjør dette mulig, er på nåværende tidspunkt usikkert.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk forening for lungemedisin: 1 innspill

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjeselekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Sverre Lehmann / Tormod Bjånes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Helse Bergen HF, hhv Lungeavdelingen (Lehmann) og Legemiddelkomiteen (Bjånes)
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Sverre.lehmann@helse-bergen.no / tormod.karlsen.bjanes@helse-bergen.no
Dato for innsending av forslag	6. februar 2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Off-label pirfenidon ved progressiv lungefibrose av ikke-ideopatisk type (non-IPF)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Off-label pirfenidon ved non-IPF progressiv lungefibrose er kostnadseffektivt og bør tilbys pasienter i Norge. Det er berettiget grunn til å tro effekten av pirfenidon vil være tilsvarende som for nintedanib, noe som støttes av gjeldende internasjonale retningslinjer. Lungeavdelingen i Helse Bergen ønsker å benytte dette medikamentet for angjeldende pasientkategori og mener prioriteringskriteriene i helsetjenesten oppfylles fullt ut:

- **Nytte:** Økt sannsynlighet for overlevelse, redusert tap av fysisk funksjon og reduksjon av fysisk ubehag.
- **Ressurskriteriet:** Et tiltaks prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på. Dette er rimelig behandling.
- **Alvorlighetskriteriet:** Prioritet øker i tråd med alvorligheten av tilstanden. Progressiv lungefibrose er en alvorlig tilstand; betydelig økt risiko for død innen få år.

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

Behandling med nintedanib for indikasjonen progressiv non-IPF fibrose ble avslått i Beslutningsforum høst 22 begrunnet i pris. Pasientgruppen har et udekket medisinsk behov. Vi mener at pirfenidon, etter bortfall av patent på Esbriet – med dramatisk prisfall som følge, representerer en mulighet for å gi denne pasientgruppen et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

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.*

Behandlingseffekt, bivirkninger, kostnadseffektivitet, samfunnsnytte.

*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?)

Se over. Forslaget innebærer innføring av behandling til en pasientgruppe med et udekket medisinsk behov.

- | 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:

Legemiddelet er allerede i bruk ved idiopatisk lungefibrose (on label mot IPF), og forskrivende leger er godt kjent med forskrivning og oppfølging, inkl. monitorering av bivirkninger.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

- Screening ☐
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Lungemedisin. Pasienter med ulike former for progressiv lungefibrose.

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

Progressiv lungefibrose er en alvorlig tilstand; betydelig økt risiko for død innen få år.

Forventet effekt

Økt sannsynlighet for overlevelse, redusert tap av fysisk funksjon og reduksjon av fysisk ubehag, jfr referanser i pkt 14.

Sikkerhet og bivirkninger

Behandling med pirfenidon er etablert gjennom 8 år på indikasjonen IPF, og de norske lungemedisinske miljø har mye erfaring med behandlingen. Pirfenidon har som hovedbivirkninger kvalme, anoreksi og vekttap, som ses i varierende grad hos 20-30% av pasientene. Videre er det risiko for soleksem og forhøyede leverenzymmer. Forsinket sårtilheling kan være et tema, for eksempel ved stor kirurgi. Ca. 20 % av pasientene må seponere grunnet bivirkninger. Alle bivirkningene pleier reverseres ved seponering.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Estimert 80 pasienter i opptaksområdet for Helse Bergen. Vi har ikke tilgang til estimat på nasjonalt nivå.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

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

- 1) CAPACITY studien (RCT, fase 3) som etablerte at pirfenidon har effekt på fall i FVC ved IPF
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571362/>
 [Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Swarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011 May 21;377(9779):1760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4. Epub 2011 May 13. PMID: 21571362.]

- 2) INPULSIS studiene (fase 3 RCT) som etablerte at nintedanib har effekt på fall i FVC og forebygging akutte forverrelser ved IPF.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836310/>
 [Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):782. PMID: 24836310.]

- 3) Meta-analyse som diskuterer mortalitetsreduksjonen ved bruk av pirfenidon og nintedanib ved IPF
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217681/>
 [Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2021 Nov;160(5):1751-1763. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.049. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34217681.]

- 4) INBUILD trial: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145830/>
 [Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145830.]
 Denne studien etablerer nintedanib som effektiv behandling ved progressiv lungefibrose

- 5) Oppdaterte guidelines (mai 2022) for diagnostikk og behandling av progressiv lungefibrose
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486072/>
 [Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072.]
 Guidelines påpeker at det er naturlig å anta at pirfenidon vil ha lignende effekter som nintedanib ved progressiv fibrose, siden begge har som hovedvirkningsmekanisme og hemme forskjellige bindevevsvekstfaktorer. Videre viser guidelines til de to studiene som finnes (som har svakheter), og ekstrapolerer en mulig effekt. Ikke uventet konkluderer guidelines med at det er ønskelig med flere studier på pirfenidon ved progressiv lungefibrose.

- De to studiene referert til i guidelines er:
- 6) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578169/>
 [Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578169.]

- 7) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798455/>
 [Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, Bonnet R, Grohe C, Held M, Wilkens H, Hammerl P, Koschel D, Blaas S, Wirtz H, Ficker JH, Neumeister W, Schönfeld N, Claussen M, Kneidinger N, Frankenberger M, Hummler S, Kahn N, Tello S, Freise J, Welte T, Neuser P, Günther A; RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):476-486. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798455.]

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

Sandoz (markedsfører aktuell anbudsvinner: Pirfenidone Sandoz)

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

Pirfenidon har MT for indikasjon idiopatisk lungefibrose (IPF)

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

Et utfyllende notat om temaet ble sendt til regional fagdirektør i Helse Vest 2.februar 2023.
Vi har også varslet Sykehusinnkjøp Divisjon legemidler om et sannsynlig økt forbruk av Pirfenidone Sandoz.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

Pirfenidon benyttet off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type

1.1 Oppsummering

Forslagsstiller ber om vurdering av off-label bruk av pirfenidon ved progressiv lungefibrose (*pulmonal fibrosis, PF*) av ikke-idiopatisk type (*non-idiopathic pulmonary fibrosis, non-IPF*). Pirfenidon har godkjent indikasjon for idiopatisk lungefibrose (IPF).

Lungefibrose er en form for interstitiell lungesykdom (*interstitial lung disease, IDL*). Det er en heterogen sykdomsgruppe med ulike bakenforliggende årsaker og ulik prognose. Typiske symptomer er hoste, tungpust og lungeinfeksjoner. IPF er en progressiv sykdom som fører til gradvis arddannelse i lungene, redusert lungekapasitet og tidlig død. Noen former for non-IPF er også progressive. Disse sykdommene rammer vanligvis middelaldrende og eldre mennesker.

Det finnes to ulike medikamenter som virker antifibrotisk og kan bremse sykdommen; nintedanib og pirfenidon. Disse medikamentene er kun aktuelle for pasienter med en progressiv form for lungefibrose. Nintedanib som behandling for non-IPF ble behandlet i Beslutningsforum i 2020 og ble ikke innført grunnet for høy pris i forhold til nytte. Pirfenidon var til vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i 2021, men søknaden ble trukket av produsenten (beskrives nærmere under punkt 4).

Forslagsstillerne påpeker at den aktuelle pasientgruppen med progressiv non-IPF har et udekket behov. De mener det er grunn til å tro at effekten av nintedanib og pirfenidon er sammenlignbare, og viser til amerikanske retningslinjer fra 2022. Ifølge forslagsstiller har patent på pirfenidon (Esbriet) nå gått ut, med dramatisk prisfall som følge. De ber derfor om at det gjøres en vurdering av om pirfenidon kan være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ hos denne pasientgruppen. Hvor mange pasienter som er aktuelle for behandlingen er usikkert, men de anslår 80 pasienter i opptaksområdet for Helse Bergen.

Populasjon: Pasienter med progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type (non-IPF)	Komparator: Konvensjonell behandling, ingen behandling
Intervensjon: Pirfenidon	Utfall: Effekt og sikkerhet (inkludert lungefunksjon, tungpust, livskvalitet, overlevelse, bivirkninger). Helseøkonomi.

Forslag til fagekspert:

Forslag til fagforeninger: Norsk indremedisinsk forening

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Legemiddel	Hovedområde: 1: Lunge- og luftveissykdommer 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☒ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS

☐ CE-merking	☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Revurdering	☒ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: Pirfenidon har markedsføringstillatelse IPF, men ikke for non-IPF i EU.		Kommentar:	
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk ☒ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartlegging	
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: En fullstendig metodevurdering med helseøkonomisk modell vil kunne besvare prioriteringskriteriene for off-label bruk av pirfenidon ved non-IPF. Hvorvidt dokumentasjonsgrunnlaget gjør dette mulig, er på nåværende tidspunkt usikkert.			

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

2. Punktoppsummering

Pirfenidon benyttet off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type

2.1 Om metoden

- Pirfenidon er et antifibrotisk og antiinflammatorisk medikament som kan benyttes ved progressiv lungefibrose
- Finnes i tablett- eller kapselform og tas på daglig basis
- Har indikasjon for idiopatisk lungefibrose (IPF)
- Har ikke indikasjon for non-IPF og må i så fall benyttes off-label

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har identifisert nyere systematiske oversikter om effekten av pirfenidon hos aktuelle pasientgruppe
- Medikamentet er også omtalt i amerikanske retningslinjer fra 2022
- Det finnes randomiserte studier av pirfenidon hos pasienter med non-IPF. Det har vært stilt spørsmål ved kvaliteten av disse
- Vi har identifisert pågående randomiserte studier blant annet av pasienter med progressiv lungefibrose etter Covid-19

2.3 Om helseøkonomi

- Basert på offentlige priser til pirfenidon, koster behandlingen ca. 267 667 kroner per pasient per år (AUP uten MVA - ref. SLV).
- En kostnadseffektivitetsanalyse som del av metodevurdering som sammenligner pirfenidon med relevante behandlingsalternativer, vil kunne belyse inkrementelle kostnader knyttet til dette behandlingsalternativet i forhold til helsegevinster og vurdere metoden i lys av prioriteringskriteriene som gjelder i Norge (nytte, ressursbruk og alvorlighet).

2.4 Om bestillingsanbefaling

- En fullstendig metodevurdering med helseøkonomisk modell vil kunne besvare prioriteringskriteriene. Hvorvidt dokumentasjonsgrunnlaget gjør dette mulig, er på nåværende tidspunkt usikkert.
-

3. Beskrivelse av metoden

Pirfenidon benyttet off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type

Generisk navn	Pirfenidon
Produktnavn	Esbriet, Pirfenidone Sandoz
Produsenter	Roche, Sandoz

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Pirfenidon kommer i kapsel- og tablettform og skal administreres daglig. Det har antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper (1). Det virker blant annet ved å hemme fibroblaster og andre substanser som er involvert i dannelsen av arrvev.
Potensiell nytte	Medikamentet kan bremse sykdomsutviklingen hos pasienter med progressiv lungefibrose.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Pirfenidon har vært i bruk i norsk spesialisthelsetjeneste i flere år. Forslagsstiller er godt kjent med bruken av medikamentet og angir gastrointestinale bivirkninger med kvalme, anoreksi og vekttap angis som de hyppigste bivirkningene (hos 20-30 % av pasientene). Andre bivirkninger er forhøyede leverenzymmer og soleksem. Forsinket sårtilheling kan forekomme, særlig ved større kirurgiske inngrep. Ifølge forslagsstiller må ca. 20 % av pasientene seponere behandlingen grunnet bivirkninger. Alle bivirkninger angis å reverseres ved seponering.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Interstitiell lungesykdom (ILD) er en stor og heterogen gruppe parenkymale lungesykdommer (2). Sykdommene fører til dannelse av fibrøst arrvev i lungene. Typiske symptomer er hoste, hyppige lungeinfeksjoner og tungpust. Sykdommen rammer i hovedsak middelaldrende og eldre mennesker. En av de vanligste formene for ILD er idiopatisk lungefibrose (<i>idiopathic pulmonary fibrosis, IPF</i>), som per definisjon er en progressiv, fibroserende ILD. Pasienter med andre typer lungefibrose har også risiko for å utvikle en progressiv fenotype. Figuren viser ulike typer interstitiell lungesykdom (ILD) som kan gi en fibroserende fenotype. Figuren er hentet fra Cottin et al. 2019 (2). <i>Forkortelser: HP: hypersensitivity pneumonitis; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias.</i> Forløp og prognose ved lungefibrose avhenger av bakenforliggende årsak. Progressive former kan føre til forkortet levetid. Sykdommene angis å forekomme sjelden. Vi har ikke greid å finne konkrete tall på forekomst i Norge. Forslagsstiller estimerer antallet pasienter med progressiv non-IPF som kan være aktuelle for behandling med pirfenidon til 80 i opptaksområdet for Helse Bergen.
Dagens behandling	Perfenidon og nintedanib er antifibrotiske midler med ulike virkningsmekanismer, som kan redusere sykdomsprogresjonen ved kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (ILD). Denne behandlingen kommer i tillegg til annen aktuell behandling med antiinflammatoriske og immundempende midler. Ifølge forslagsstiller har pirfenidon vært benyttet hos pasienter

	med IPF de siste åtte årene, så de norske lungemedisinske miljøene har erfaring med behandlingen. Pirfenidon og nintedanib er kun aktuelt som behandling av pasienter med progressive former for lungefibrose. Pasienter med progressiv non-IPF står altså uten dette behandlingstilbudet.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

Pirfenidon benyttet off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Forskning som presenteres her er et utvalg basert på et orienterende litteratursøk.

Systematisk oversikt fra 2021 om effekt av antifibrotiske medikamenter (nintedanib og pirfenidon), som behandling for IPF og non-IPF (3). De rapporterer effekt på lungefunksjon og mortalitet, og sammenligner data fra pasienter med IPF og non-IPF. Oversikten ser ut til å inkludere to randomiserte studier av pirfenidon på pasientpopulasjonen med non-IPF (Maher 2020, Behr 2021).

Systematisk oversikt fra 2022 om effekt av pirfenidon ved IPF (inkluderer altså pasientpopulasjonen som pirfenidon har indikasjon for og ikke aktuelle pasientgruppe (4).

Systematisk oversikt fra 2022 om effekt av pirfenidon ved progressiv lungefibrose (5). Usikkert om den inkluderer aktuelle pasientgruppe med non-IPF.

Primærstudier

Randomisert, placebokontrollert fase 2-studie av pirfenidon hos pasienter med non-IPF. Inkluderte 127 + 64 pasienter. Studien ble stoppet pga. langsom rekruttering, men har rapportert resultater (Behr, RELIEF-studien, 2021) (6).

Randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie av pirfenidon hos pasienter med uklassifiserbar progressiv fibrotiserende interstitiell lungesykdom (Maher 2020). Inkluderte 127+126 pasienter (7). Disse to studiene er inkludert i oversikten nevnt først i dette avsnittet.

4.2 Pågående kliniske studier

Tittel	Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Pirfenidone in Post COVID-19 lung fibrosis treatment (PirfeCT): a pilot randomised study [fase III]	Pirfenidon	Placebo	N=60	CTRI/2021/09/036442	Oppstart 2021, status: rekrutterer
Pirfenidone Compared to Placebo in Post-COVID19 Pulmonary Fibrosis COVID-19 [fase II]	Pirfenidon	Konvensjonell behandling/placebo		NCT04607928 EudraCT 2020-002518-42	Status: ongoing

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering **- nasjonalt/lokalt -**

Hurtig metodevurdering av Nintedanib (Ofev) til behandling av andre kronisk fibroserende progressive interstitielle lungesykdommer (altså samme pasientgruppe som i dette aktuelle forslaget (8). Beslutning ifra 27.01.2020: Innføres ikke, prisen er for høy i forhold til den dokumenterte nytten. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Behandlingsanbefalinger fra American Thoracic Society fra februar 2022 (9). Der drøftes medikamentell behandling med nintedanib og pirfenidon for non-IPF separat. Ingen metodevurderinger identifisert. Systematiske oversikter er beskrevet ovenfor.
Metodevarsel	Aktuelle metodeforslag om off-label bruk av pirfenidon som behandling ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type (non-IPF) fra 02.02.23 (10). Metodevarsel fra 17.06.21 om utvidet indikasjon for pirfenidon (Esbriet) for uklassifiserbar ILD (11). Medikamentet hadde på det tidspunktet ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge, EU eller USA, men var under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Firmaet (Roche) trakk sin søknad om MT hos EMA 25.06.21. Metodevarselet ble derfor ikke lagt fram for Bestillerforum. Søknaden ble trukket etter EMAs initielle vurdering av søknaden, hvor de stilte spørsmål blant annet ved robusthet ved og varighet av studien som lå til grunn for søknaden (studien fra Maher 2020) (12).
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

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

5. Versjonslogg

Pirfenidon benyttet off-label ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
28.03.2023	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Referanser

1. Felleskatalogen: Esbriet [lest 27.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/esbriet-roche-574081>
2. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. European Respiratory Review 2019;28(151):180100.
3. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2021;21(1):411.
4. Ma YJ, Zhang Q, Wang CX, Wu W. The efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of HPS-related pulmonary fibrosis and Idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022;26(22):8411-24.
5. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc 2022;19(6):1030-9.
6. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med 2021;9(5):476-86.
7. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2020;8(2):147-57.
8. Metodevurdering: Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom [lest 29.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/nintedanib-ofev-indikasjon-iii>
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022;205(9):e18-e47.
10. Metodeforslag: Off-label bruk av pirfenidon som behandling for progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type (non-IPF) [lest 28.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/pirfenidon>
11. Metodevarsel: Pirfenidon (Esbriet) til behandling av uklassifiserbar idiopatisk interstitiell lungesykdom [lest 28.03.23]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2021_092%20Pirfenidon%20til%20behandling%20av%20uklassifiserbar%20ILD%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2021_092%20Pirfenidon%20til%20behandling%20av%20uklassifiserbar%20ILD%20(metodevarsel).pdf)
12. Withdrawal of application to change the marketing authorisation for Esbriet (pirfenidone): European Medicines Agency [lest 28.03.23]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-esbriet-pirfenidone-ii-69_en.pdf

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_034 Pirfenidon ved progressiv lungefibrose av ikke-idiopatisk type (non-IPF PF-ILD/PPF) Off-label bruk.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Ingen etablert behandling nasjonalt etter avslag fra Nye metoder mht bruk av nintedanib (indikasjon). Komparator i en eventuell metodevurdering bør være nintedanib (ID2019_136)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det foreligger et klinisk behov for metoden/behandling av pasientgruppen. Metoden vil komme i tillegg til dagens behandling (primært støttende og rettet mot evt inflammatorisk komponent når foreliggende avhengig av bakenforliggende etiologi) Metoden vil få en sentral plass da det per tid ikke foreligger behandlingsalternativ til pasientgruppen i Norge.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Tilstander med fenotypisk likhet hvor lungefibrosen progredierer (etter definerte kriterier) tross antatt optimal behandling for grunnsykdommen uavhengig av etiologi. Heterogen populasjon mht etiologi. Ingen register eksisterer nasjonalt, men pasientpopulasjonen inkluderer pasienter med bindevevsassosiert/revmatisk lungesykdom (CTD-ILD), fibroserende hypersensitivitetspneumonitt (fHP), sarkoidose, idiopatisk (non-IPF), m. fl.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
--	--

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk forening for lungemedisin *(NFL)	Øystein Rasch-Halvorsen Overlege PhD Klinikk for lunge og arbeidsmedisin St. Olavs Hospital.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_034

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 01.02.2019 NEI ☐

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

Ingen endring i finansierung

Saksnummer 066-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_036 Eculizumab (Soliris) til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er fagdirektørene i de regionale helseforetakene.
- Forslaget omhandler en undergruppe av indikasjonen aHUS.
- Det vises til metoden [ID2020_003](#) Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS) som ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum 26.09.2022.
- Forslagsstiller viser til at beslutningen medfører at nye pasienter som utvikler akutt trombotisk mikroangiopati ikke kan få behandling med eculizumab.
- Etter nei-beslutningen er eneste innførte alternativ plasmaferesebehandling. Dette er en svært krevende behandling med flere komplikasjoner.
- Det vises til at kliniske fagmiljø er bekymret da kortvarig bruk av eculizumab ofte vil være livreddende for alvorlig syke unge pasienter (ofte barn) og beheftet med betydelig mindre risiko enn plasmautskifting.
- De kliniske fagmiljø ber om gruppeunntak for eculizumab ved akutt debut av trombotisk mikroangiopati hvor det er grunn til å mistenke aHUS og hos pasienter hvor behandling med plasmaferese ikke er egnet. Det understrekes at bruk av eculizumab på slik indikasjon bør forsøkes avsluttet så raskt som mulig i tråd med kriterier for videreføring og avslutning av eculizumab gitt av de regionale fagdirektører i brev 21.02.2023.
- Metoden har vært i bruk i Norge i 10 år.
- Det er estimert 1-5 pasienter per år i Norge. De fleste kan trolig raskt slutte med behandlingen, men det må forventes at 1-2 pasienter må fortsette.
- Svært alvorlig sykdom med variasjon mellom subgrupper. De med dårligst prognose progredierer ofte til død eller kronisk alvorlig nyresvikt i løpet av et år, mens andre subgrupper ofte overlever men med høy risiko for alvorlig trombotiske hendelser.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS) er en sjelden, genetisk og livstruende sykdom.
- Akutt trombotisk mikroangiopati (TMA) er en del av sykdomsbildet for aHUS. TMA er dannelse av blodpropper i små blodårer i hele kroppen, noe som kan føre til systemiske organkomplikasjoner, blant annet skade på nyrer, hjerne, hjerte, lunge og mage-tarmsystemet.
- Metodevurderingen for ID2020_003 var basert på offentlig tilgjengelig dokumentasjon, da innehaver av markedsføringstillatelsen (MT), Alexion ikke ville sende inn dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering.
- På tidspunkt for MT i 2011 forelå det fire prospektive studier. Det er ikke tilkommet nye relevante kliniske data siden 2011.
- Legemiddelverket vurderer at det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk dokumentasjon for å vurdere den foreslåtte undergruppen av pasienter med aHUS i en egen helseøkonomisk analyse. Undergruppen det vises til er av liten størrelse og det finnes dermed svært begrensede kliniske data.

NYE METODER

- aHUS er en alvorlig sykdom, med økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasienten. Subgruppen forslagsstiller viser til at har en mer alvorlig grad av sykdommen enn pasienter med aHUS for øvrig, og kliniske studier har vist at ekulizumab har effekt på utviklingen av TNM. Kortere behandlingsvarighet vil redusere ekulizumab-kostnaden.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk Barnelegeforening, Pediatrisk nefrologi - 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.2.2019. Overført 1.2.2019, ingen endring i finansiering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Bjørn Egil Vikse
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Helse Vest RHF
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	bnev@ihelse.net / 99250064
Dato for innsending av forslag	21.02.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ecilizumab til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bruk av eculizumab til langvarig bruk ved atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) ble besluttet ikke-innført i Beslutningsforum 26.09.2022. Dette vedtaket medfører at nye pasienter som utvikler akutt trombotisk mikroangiopati ikke kan få behandling med eculizumab.

De kliniske fagmiljø er bekymret for dette da kortvarig bruk av eculizumab ofte vil være livreddende for alvorlig syke unge pasienter (ofte barn) og beheftet med betydelig mindre risiko enn alternativet som er plasmautskifting der man også fjerner viktige plasmaproteiner som koagulasjonsfaktorer og immunglobuliner. De kliniske fagmiljø ber derfor om gruppeunntak for eculizumab ved akutt debut av trombotisk mikroangiopati hvor det er grunn til å mistenke aHUS og hos pasienter hvor behandling med plasmaferese ikke er egnet behandling. Bruk av eculizumab på slik indikasjon bør forsøkes avsluttet så raskt som mulig i tråd med kriterier for videreføring og avslutning av eculizumab gitt av de regionale fagdirektører i brev 21.02.2023

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

Metodevurderingen adresserer en undergruppe av indikasjonen aHUS som fikk en nei-beslutning i Beslutningsforum 26.09.2022.

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.*

Intervensjon er behandling med eculizumab etter protokoll for aHUS.

Relevant komparator er trolig plasmaferese, men denne komparatoren er kun tilgjengelig i historiske kohorter.

Outcome er pasientoverlevelse, og evnt også andelen som trenger å fortsette med behandling etter den akutte fasen.

*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?)

Fra medikamentet ble tilgjengelig for ca 10 år siden og frem til nå har medikamentet vært brukt med svært god effekt. Men etter nei-beslutning er eneste innførte alternativ plasmaferesebehandling. Dette er en svært krevende behandling pga komplikasjoner med blødning, trombose ved dialysekateter, infeksjon etc.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden har vært i bruk i Norge i cirka 10 år frem til nei-beslutning 26.09.2022

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Nyremedisin, blodsykdommer og barnesykdommer.

Pasienter med akutt trombotisk mikroangiopati som ikke egner seg for plasmaferese er oftest barn eller ungdom og har svært dårlig prognose ubehandlet.

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

Svært alvorlig sykdom, variasjon mellom subgrupper. De med dårligst prognose progredierer ofte til død eller kronisk alvorlig nyresvikt i løpet av et år, mens andre subgrupper ofte overlever men med høy risiko for alvorlig trombotiske hendelser.

Forventet effekt

Svært god.

Sikkerhet og bivirkninger

I praksis svært få

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

1-5 pasienter per år i Norge

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Noe usikkert da de fleste pasienter trolig raskt kan slutte med behandlingen, men det må forventes at 1-2 pasienter må fortsette.

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

Metodevurdering med ID2020_003

UpToDate. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children.

https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=acute%20tma&topicRef=114693&source=see_link#H1311837247

Fakhouri et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood 2021; 137: 2438-2449.

Ariceta et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. CKJ 2021; 14: 2075-2084

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

Alexion. Ny leverandør Amgen vil komme med produkt.

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

Ja, dette foreligger

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 er fagdirektør i Helse Vest og fremmer forslaget på vegne av de interregionale fagdirektørene. Ingen økonomiske interesser.



Bestilling nr: ID2023_036

Tittel på bestillingen: Eculizumab (Soliris) - Indikasjon V Behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Akutt trombotisk mikroangiopati (TMA) er en del av sykdomsbildet for diagnosen atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS). TMA er dannelse av blodpropper i små blodårer i hele kroppen, noe som kan føre til systemiske organskomplikasjoner, blant annet skade på nyrer, hjerne, hjerte, lunge og mage- tarmsystemet. aHUS er en sjelden, genetisk og livstruende sykdom. aHUS er hovedsakelig forårsaket av kronisk, ukontrollert aktivisering av komplementsystemet, en del av kroppens immunsystem. aHUS fører overaktivering av komplementsystemet, som deretter fører til skade på kroppens eget vev. aHUS rammer både barn og voksne. Behandling av aHUS er beskrevet i pediatriveilederen til Norsk barnelegeforening. Hurtig diagnose og tidlig oppstart av riktig behandling forbedrer utfallet og reduserer muligens risikoen som er forbundet med TMA og påfølgende livstruende komplikasjoner som nyresvikt, hjerneslag eller hjerteinfarkt. Andre behandlinger ved TMA er plasmaferese/plasmainfusjon og dialyse. Disse behandlingene påvirker imidlertid ikke årsaken til at TMA oppstår. Den fullstendige indikasjonen for eculizumab til aktuell populasjon er: <i>til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn</i>. Markedsførings-tillatelsen ble utstedt i 2011. Effekten av eculizumab ved behandling av aHUS var på tidspunktet for MT undersøkt hos 100 pasienter i fire prospektive studier, tre studier med unge (≥ 12 år) og voksne pasienter (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) og én studie med unge og pediatriske pasienter (C10-003), samt i en retrospektiv studie (C09-001r) hos 30 pasienter. Alle prospektive studiene var en-armede. Hendelsesfri TMA-rate var ett av utfallsmålene i alle studiene. Etter oppstart av behandling med eculizumab ble det sett en reduksjon i terminal komplement-aktivitet og en økning i blodplatetall sammenlignet med baseline. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA-respons ble opprettholdt hos alle respondere. De samlede effektresultatene hos de pediatriske pasientene ser ut til å være samsvarende med det som ble observert hos voksne pasienter. Det er ikke tilkommet nye relevante kliniske data fra MT-innehaver siden 2011.
Legemiddelkostnader (inkl. mva.) Eculizumab (Soliris) – 300 mg: NOK 53 836 (maksimal AUP inkludert mva.). Anbefalt dosering hos voksne gir årlig kostnad på omtrent 5,3 millioner (maksimal AUP inkludert mva.). Barn/ungdom ≥ 40 kg behandles med voksendosering. For barn < 40 kg, vil dosering og legemiddelkostnad avhenge av kroppsvekt. Avhengig av kroppsvekt vil årskostnaden for barn/ungdom (10-40 kg) være mellom ca. 970 000 NOK og ca. 4,25 millioner NOK.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): MT for aktuell indikasjon ble innvilget 24-11-2011. Soliris fikk MT første gang i 2007 (Paroksysmal nattlig <u>hemoglobinuri</u>, PNH).



Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Legemiddelverket har i 2022 utført en forenklet metodevurdering av ekulizumab (Soliris) for indikasjonen aHUS (ID2020_003). Metodevurderingen var basert på offentlig tilgjengelig dokumentasjon, da innehaver av markedsføringstillatelsen (MT), Alexion ikke ville sende inn dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Metodevurderingen var en del av beslutningsgrunnlaget da Beslutningsforum RHF besluttet å ikke innføre ekulizumab (herunder ID2020_003) i september 2022.

Forslagsstiller viser til at beslutningen om å ikke innføre ekulizumab til rutinemessig bruk i spesialisthelsetjenesten medfører at nye pasienter som utvikler TNM ikke kan få behandling. Forslagsstiller forteller at det kliniske fagmiljøet ønsker å benytte ekulizumab til kortvarig bruk hos alvorlig syke unge pasienter (ofte barn) som i dag mottar plasmautskiftning, noe som er forbundet med komplikasjoner/morbiditet. Det kliniske fagmiljøet ønsker å benytte ekulizumab hos pasienter: *«ved akutt debut av trombotisk mikroangiopati hvor det er grunn til å mistenke aHUS og hos pasienter hvor behandling med plasmaferese ikke er egnet behandling.»*

Forslagsstiller viser til internasjonale retningslinjer¹, en publiserte prospektiv, ukontrollert fase IV-studie² og en registerstudie³. Retningslinjene det vises til anbefaler bruk av ekulizumab hos pasienter med alvorlig aHUS til tross for, som det skrives, at det mangler data fra prospektive studier og faren for bivirkninger. De publiserte studiene har undersøkt seponering av ekulizumab etter behandling av akutte hendelser av komplikasjoner ved aHUS.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk dokumentasjon for å vurdere den foreslåtte undergruppen av pasienter med aHUS i en egen helseøkonomisk analyse per i dag. Undergruppen det vises til er av liten størrelse og det finnes dermed svært begrensede kliniske data.

aHUS er en alvorlig sykdom, med økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasienten. Subgruppen forslagsstiller viser til har en mer alvorlig grad av sykdommen enn pasienter med aHUS for øvrig, og kliniske studier har vist at ekulizumab har effekt på utviklingen av TNM. Kortere behandlingsvarighet vil redusere ekulizumab-kostnaden.

¹ UpToDate: [Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children - UpToDate](#)

² ASH Publications: [Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)

³ Clinical Kidney Journal: [Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes | Clinical Kidney Journal | Oxford Academic \(oup.com\)](#)

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_036: Eculizumab til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati (atypisk hemolytisk uremisk syndrom aHUS) hvor plasmaferese ikke er egnet behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Etablert behandling er i dag eculizumab til barn med aHUS. - I dag finnes ingen likeverdig eller effektiv behandling der man ser total remisjon av symptomer og normalisering av nyrefunksjon- Barn som får behandling med eculizumab og er i dialyse kan komme ut av dette.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Det er uten tvil et klinisk behov for eculizumab - Det finnes ingen behandling med like god effekt. Alternativet er kronisk plasma utskiftning, dette har og mange komplikasjoner med infeksjoner, tette kateter, tromber etc.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- aHUS er en meget sjelden genetisk sykdom med 1-5 pt / år. Vi prøver til enhver tid å avslutte behandlingen med eculizumab etter 3-6 mån. Ved tilbakefall må den dog startes opp på nytt.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	- Som fagmedisinsk talsperson med lang erfaring innenfor pediatrik nefrologi har eculizumab vært en «game changer» innenfor feltet komplement induisert aHUS/trombotisk mikroangiopati. Få medisiner gir så rask effekt med normalisering av en svært sjelden tilstand der død/ kronisk nyresvikt kan være utfallet. Behandlingen medfører at dialyse behandling kan avsluttes og at man kan unngå nyretransplantasjon i fremtiden.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Fagmedisinsk forening</u>	<u>Navn, stilling og arbeidsplass</u>
Norsk Barnelegeforening Pediatrik nefrologi	Overlege dr med Prof Anna Bjerre Avdeling for Spes barnemedisin og Transplantasjon OUS Rikshospitalet

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_036

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden...1.2.2019..... NEI ☐

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

Overført 1.2.2019, ingen endring i finansiering

Saksnummer 067-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidelse (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metodevarslet tar utgangspunkt i et påbegynt arbeid i australske Medical Services Advisory Committee (MSAC).
- Dyp hjernestimulering er en kirurgisk behandling hvor elektroder implanteres i hjernen. Metoden gir elektrisk stimulering av spesifikke områder i hjernen (subcortex) som endrer aktiviteten til nevroner i målområdet.
- Det finnes flere leverandører av denne typen utstyr.
- Metoden er tenkt benyttet som behandling av terapiresistent tvangslidelse – obsessive compulsive disorder (OCD).
- OCD er en psykiatrisk tilstand som rammer 1-2 % av befolkningen.
- Nasjonalt benyttes metoden hos pasienter med Parkinson's sykdom og i 2021 ble 55 pasienter operert i Norge. Oslo Universitetssykehus og St. Olavs Hospital har status som nasjonal flerregional behandlingstjeneste for denne operasjonen.
- Internasjonalt har metoden vært benyttet i flere tiår i små skala hos terapiresistente pasienter.
- Usikkert pasientgrunnlag i Norge og om metoden benyttes eller har vært benyttet til behandling hos pasientgruppen med OCD.
- Dagens behandling ved OCD består av medikamentell behandling (antidepressiva) og psykologisk behandling (kognitiv adferdsterapi, eksponeringsterapi). En liten andel av pasientene med OCD responderer ikke på denne behandlingen.
- Det er identifisert flere randomiserte studier (små) og ikke-randomiserte studier. I en systematisk oversikt konkluderte forfatterne med at behandlingen har effekt på OCD-symptomer. En ulempe med behandlingen er risikoen for alvorlige hendelser som infeksjon og blødninger.
- Folkehelseinstituttet foreslår å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: 1 innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk psykiatrisk forening: 1 innspill

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

10BID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidel4Bse

1.1 Oppsummering

Om varselet : Metodevarselet omfatter dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidelse. Varselet tar utgangspunkt i et påbegynt arbeid i australske *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) (1).

Om sykdommen og behandlingen: Tvangslidelse, eller *obsessive compulsive disorder* (OCD), er en psykiatrisk tilstand som rammer 1-2 prosent av befolkningen. Andre komorbide tilstander som angst, depresjon og personlighetsforstyrrelser kan forekomme. Konvensjonell behandling er medikamenter (antidepressiva) og eksponeringsterapi/psykologisk behandling. En liten andel av pasientene har alvorlig og behandlingsrefraktær OCD. Dyp hjernestimulering har vært benyttet i små skala hos terapiresistente pasienter i flere tiår internasjonalt. Metoden innebærer at elektroder implanteres i hjernen, og virker ved at elektrisk stimulering av målområder i subcortex endrer aktiviteten i nevroner.

Om dokumentasjonsgrunnlaget: Det foreligger oppsummert forskning fra de siste to årene av effekt og sikkerhet av dyp hjernestimulering ved OCD. I en systematisk oversikt fra 2022 ble 9 små randomiserte studier (totalt 97 pasienter) og 25 ikke-randomiserte studier (totalt 255 pasienter) inkludert. Forfatterne konkluderte med at behandlingen har effekt på OCD-symptomer. En ulempe med behandlingen er risikoen for alvorlige hendelser, som infeksjon og blødning. I en oversikt fra 2022 omtales metoden av en gruppe internasjonale fagpersoner som sjeldent benyttet, og de tar til orde for at behandlingen bør tilgjengeliggjøres i større grad for intraktable pasienter som i realiteten står uten et effektivt behandlingstilbud.

Norsk kontekst: Metoden er etablert hos pasienter med Parkinsons sykdom i Norge. I 2021 ble 55 pasienter operert i Norge. Oslo Universitetssykehus og St. Olavs Hospital ser ut til å ha status som nasjonal flerregional behandlingstjeneste for denne operasjonen. Vi er ikke kjent med om metoden allerede benyttes, eller har vært benyttet, hos pasientgruppen med OCD. Vi er også usikre på pasientgrunnlaget. Innspill fra fagmiljøene vil kunne gi en avklaring av dette.

Bestillingsanbefaling: Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en metodevurdering dersom det er ønskelig.

Populasjon: Pasienter med refraktær OCD

Komparator: Konvensjonell behandling (medikamenter, psykologisk behandling), ingen behandling.

Intervensjon: Dyp hjernestimulering med implantat av elektroder i hjernen

Utfall: Effekt og sikkerhet, helseøkonomi. Evt. organisatoriske konsekvenser og etikk.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Velg metodetype	Hovedområde: 1: Psykiske lidelser og ruslidelser	Underområde: Velg eventuelt underområde
		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling

	2: Nevrologi 3: Velg fagområde	☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentar:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☒ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode Kommentar: Omfanget av bruk i Norge er for oss så langt ukjent.
1.8 Bestillingsanbefaling		
1: ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		
Kommentar: Med flere randomiserte studier (riktignok små) og ikke-randomiserte studier synes det å være tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne gjøre en metodevurdering dersom det er ønskelig. Det ser også ut til å være data med flere års observasjonstid. Det er flere leverandører av utstyret på markedet. Vi anbefaler at et eventuelt oppdrag gjøres som en fullstendig metodevurdering, da en grundig gjennomgang med involvering av de kliniske fagmiljøene vil være vesentlig. Til punkt 1.3: Aktuelle fagområder er psykiatri, nevrologi og nevrokirurgi.		

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

2. Punktoppsummering

1B10BID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidel4Bs11Be

2.1 Om metoden

- Elektrisk stimulering av spesifikke områder i hjernen (subcortex) som endrer aktiviteten til nevroner i målområdet.
- Elektrodene implanteres kirurgisk, og batteri plasseres vanligvis subcutant i brystveggen.
- Kan benyttes hos pasienter med terapiresistent OCD.
- Metoden krever tverrfaglig og høy kompetanse.
- Metoden er allerede etablert i Norge hos pasientpopulasjonen med Parkinsons sykdom.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget og helseøkonomi

- Vi har ikke gjort egne søk ut over helt enkelt handsøk. Det ser ut til å være minst 2 oversikter fra de siste to årene. En av disse er en systematisk oversikt fra 2021 som inkluderte 9 RCTer og 25 ikke-RCTer.
- Vi har så langt ikke identifisert metodevurderinger eller tidligere helseøkonomiske analyser.
- Dersom en metodevurdering blir aktuell, vil vi utføre en helseøkonomisk vurdering i form av en analyse av kostnadseffektivitet og budsjettmessige konsekvenser. Valg av type økonomisk analyse blir avhengig av tilgjengelig dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet og nøyaktig beskrivelse av problemstillingen.
- En økonomisk analyse vil kunne sammenligne både ressursbruk og helseeffekter knyttet til metoden med dagens praksis for de aktuelle pasientene.
- Metoden innebærer et intrakranielt kirurgisk inngrep og har dermed mest sannsynlig relativt høye enhetskostnader (en annen intrakraniell operasjon som for eksempel innsetting av vagusstimulator, har kostnad på over 400 000 kroner – DRG 571), samt noe risiko for komplikasjoner. Samtidig bør potensielle helsegevinster (bedring i OCD-symptomer, økt livskvalitet og bedret funksjonsnivå) for pasienten tas i betraktning og veies opp mot ressursbruk.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Det ser ut til å være tilstrekkelig dokumentasjon for å gjennomføre en metodevurdering da det foreligger både randomiserte studier og observasjonsstudier.

3. Beskrivelse av metoden

1B10BID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidel4Bs11Be

Generisk navn	Dyp hjernestimulering som behandling for tvangslidelser
---------------	---

Produktnavn	Eksempel: Percept PC BrainSense B35200 (Medtronic Inc.)
-------------	---

Produsenter	Medtronic Inc., Boston Scientific, Abbot/St. Jude.
-------------	--

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Dyp hjernestimulering er en kirurgisk behandling hvor elektroder implanteres i hjernen, og hvor målområdet for stimulering er i subcortex (det indre området av hjernen). Elektrodene er koblet til et lite batteri som vanligvis plasseres under huden i brystveggen. Hver elektrode sender ut små elektriske og målrettede signaler som endrer aktiviteten til nevronene i det aktuelle området. Det implanterte utstyret kan justeres for å endre størrelse, form og posisjon for det stimulerende området uten at pasienten må opereres på nytt. Det finnes flere leverandører av denne typen utstyr. Metoden benyttes allerede hos pasienter med Parkinson's sykdom. I 2021 ble 55 pasienter operert i Norge. Oslo Universitetssykehus og St. Olavs Hospital har status som nasjonal flerregional behandlingstjeneste for denne operasjonen. Pasientene har behov for livslang oppfølging etter dette inngrepet.
--------------------------------------	---

Potensiell nytte	Denne behandlingen vil være aktuell for en gruppe av pasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling. Det dreier seg altså om pasienter som har en alvorlig form for OCD og som i realiteten står uten et reelt behandlingstilbud. Potensiell nytte vil først og fremst være bedring i OCD-symptomer. I tillegg vil det kunne gi bedring i andre symptomer som angst og depresjon. Livskvalitet og funksjonsnivå kan tenkes å kunne bedres.
-------------------------	--

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Sikkerhet er ikke omtalt i arbeidet fra Australia, men et raskt gjennomsyn av de identifiserte studiene viser at alle rapporterer sikkerhetsdata. Intracerebral infeksjon og blødning og forverring er potensielle alvorlige komplikasjoner. Andre komplikasjoner er ulike nevrologiske og psykiatriske symptomer. Metoden krever tverrfaglig og høy kompetanse.
--	--

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Tvangslidelse, eller <i>obsessive-compulsive disorder</i> (OCD), er en psykiatrisk tilstand som rammer 1-2 % av befolkningen. Mennesker som rammes av tvangslidelse opplever tanker, bilder eller impulser som utløser stress og angst. Dette følges av mentale ritualer eller oppførsel/tvangshandlinger (<i>compulsions</i>) som gjøres for å nøytralisere tvangstankene. Eksempler på tvangshandlinger er repetert håndvask, sjekking av dører og vinduer og gjentatte spørsmål om bekreftelse fra andre personer. Mellom 1/3 og 1/2 av voksne med tvangslidelse har rapportert at de hadde symptomdebut i barne- eller ungdomsårene. Menn og kvinner rammes nokså likt. Plagene kommer ofte gradvis/snikende. Sykdomsbildet kan være komplekst og andre komorbide tilstander som depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser kan forekomme. Alvorlig OCD kan føre til svært redusert funksjonsnivå og livskvalitet hos den som rammes, og kostnadene for samfunnet er høye.
--	--

Dagens behandling	Vanlig behandling for OCD er medikamentell behandling (antidepressiva) og psykologisk behandling (kognitiv adferdsterapi, eksponeringsterapi). En liten andel pasientene med alvorlig OCD responderer ikke på denne behandlingen. De har liv som domineres av OCD og er ikke i stand til å være i arbeid eller opprettholde relasjoner til andre.
--------------------------	---

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	
--	--

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

1B10BID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapieresistent tvangslidel4Bs11Be

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Forskning identifisert i arbeidet fra Australia

I en oversikt publisert i Nature Medicine fra 2022 omtales denne metoden som lite benyttet, men effektiv og med tolerabel risikoprofil hos pasienter med refraktær OCD (1).

Det er gjort flere mindre randomiserte studier av metoden med pasienter med OCD (2-6). De nevnte er fra perioden 2008-2021 og inkluderte 9-17 pasienter. Flere har hatt en open-label oppfølgingsperiode. Alle konkluderer med at behandlingen ser ut til å være effektiv med hensyn til å redusere OCD symptomer. Én av disse studiene hadde oppfølgingsdata etter 14 år (3). Det er også publisert nyere (2020 og 2021) ikke-randomiserte studier på opptil 50 pasienter som viser at behandlingen kan gi bedring i OCD-symptomer (7;8).

Forskning identifisert gjennom et enkelt håndسøk

En systematisk oversikt fra 2022 identifiserte 9 randomiserte studier (totalt 97 pasienter) og 25 ikke RCT-er (totalt 255 pasienter) (9). Pasientene hadde alvorlig eller svært alvorlig OCD med symptomvarighet fra 5 år og mer.

Gjennomsnittlig symptomvarighet var 24 år. De fant bedring i symptomer hos 2 av 3 opererte ila de to første årene etter operasjon. Gjennomsnittlig symptombedring var på opptil 50 prosent. De fant også en reduksjon i depressive symptomer. Den åpenbare ulempen er risiko for alvorlige komplikasjoner.

Et eget håndسøk identifiserte også «real world» oppfølgingsdata fra USA (2021) etter at utstyret fikk FDA-godkjenning. Til sammen fem pasienter med et komplekst sykdomsbilde ble inkludert og viste gode resultater på flere målte utfall (10).

Pågående kliniske studier

Det er ikke søkt etter pågående studier i det australske arbeidet, men de har i dette arbeidet opprettet et register hvor alle opererte med denne metoden vil registreres, og de vil gjøre dette offentlig tilgjengelig for å bidra til mer data om effekt og sikkerhet. Hvis de får finansiering, planlegges dette publisert i 2024.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	I det australske arbeidet vises det til en oversikt fra 2022 som er omtalt i punkt 4.1 (1). Et raskt håndسøk identifiserte i tillegg en systematisk oversikt fra 2022 som også er omtalt i punkt 4.1 (9).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert

Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant
4.5 Referanser	
5. Versjonslogg	
1B10BID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistent tvangslidel4Bs11Be	
5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
30.01.2023	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Referanser

1. Visser-Vandewalle V, Andrade P, Mosley PE, Greenberg BD, Schuurman R, McLaughlin NC, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a crisis of access. *Nat Med* 2022;28(8):1529-32.
2. Mosley PE, Windels F, Morris J, Coyne T, Marsh R, Giorni A, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled trial of deep brain stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* 2021;11(1):190.
3. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21(9):1272-80.
4. Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up. *Transl Psychiatry* 2017;7(10):e1251.
5. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(10):1061-8.
6. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359(20):2121-34.
7. Li N, Baldermann JC, Kibler A, Treu S, Akram H, Elias GJB, et al. A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Nat Commun* 2020;11(1):3364.
8. Smith AH, Choi KS, Waters AC, Aloysi A, Mayberg HS, Kopell BH, et al. Replicable effects of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul* 2021;14(1):1-3.
9. Gadot R, Najera R, Hirani S, Anand A, Storch E, Goodman WK, et al. Efficacy of deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022.
10. Kahn L, Sutton B, Winston HR, Abosch A, Thompson JA, Davis RA. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Real World Experience Post-FDA-Humanitarian Use Device Approval. *Front Psychiatry* 2021;12:568932.

Notat

Til:

Johan Fredrik Skomsvoll

Fra:

Elin Ulleberg

Dato: 31.03.2023 Vår ref: 2023/5653-2

Metodevarsel: ID2023_23 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistense tvangslidelser. Tilbakemelding fra Psykisk helsevern**Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?**

Haseth: Undertegnede har i utgangspunktet begrenset kunnskap om metoden men har i forbindelse med denne tilbakemelding lest noen av de studiene som er gjennomført og diskutert saken med OCD miljøet i Norge, i hovedsak representanter fra Oslo universitetssykehus, Haukeland og Molde.

Weidle: Sammen med Tord Ivarsson har jeg skrevet et kapittel i en bok om «Innovations i OCD» (se referanse og utdrag nedenfor) der har jeg kommentert DBS. Det er riktignok 3 år siden den kom ut og skrivingen var avsluttet et halvt år tidligere, men status er foreløpig ikke grunnleggende endret.

Er det klinisk behov for metoden?

Haseth: Fra OCD miljøet i Norge og pasientforeningen ANANKE er oppfatningen at det ikke er klinisk behov for metoden. Dette forklares med at de fleste pasienter blir friske av sin OCD lidelse i Norge i dag og at vi allerede har godt dokumenterte metoder overfor nonrespondere. Dyp hjernestimulering er pr i dag ikke anerkjent i noen helseregioner i Norge. Fagfeltet er i dag i gang med å utvikle mindre ressurskrevende tilbud ikke mer ressurskrevende. I den situasjonen vi er i nå med fokus på mindre bruk av ressurser passer det dårlig med dyp hjernestimulering da ressursbruken er høy.

Metoden bryter i forhold til etablert pakkeforløp for OCD: Det som er gjeldende i pakkeforløpet er medisin og psykoterapi. Må ha svært god begrunnelse for å bryte med dette/innføre noe nytt.

Weidle: I pediatrifeltet har man vært tilbakeholdende med DBS for indikasjon OCD, jeg vet ikke om noen under 18 med OCD har fått denne behandlingen i Norge. Jeg tror det finnes få pasienter i vår region som kan være aktuelle for slik behandling - I min praksis ved det pediatriske OCD teamet i BUP tror jeg ikke at vi for tiden hadde funnet kandidater for den type lovende, men fortsatt eksperimentell behandling. Veldig ofte er årsaken for behandlingsresistens ved OCD at det foreligger en eller annen komorbiditet (TS, ADHD, ASD osv.) og da må den håndteres og når vi legger til medikasjon oppnår vi som oftest i hvert fall lindring om ikke komplett remisjon. De pasienter som er kanskje mest behandlingsresistent eller vanskeligst å behandle er de som ikke

ønsker behandling eller ikke klarer å engasjere seg i den, spesielt ved komorbid ASD og de vil neppe samtykke i den type eksperimentell behandling.

Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe? Begge: Ingen erfaring

Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.

Haseth: Etter min vurdering bør denne metoden ikke prioriteres for metodevurdering. I Norge har vi et veldig godt utviklet OCD behandlingsmiljø. Innen fagfeltet psykisk helsevern er behandling av OCD et av områdene vi har svært god dokumentert behandling med sjeldent god effekt. Derfor er det mindre behov for dyp hjernestimulering i Norge enn i andre land.

Weidle: Uansett vil jeg tro at det i det neste årene er såpass sjeldent, at denne behandlingen burde sentraliseres til ett sted (eller i hvert fall samarbeides om). Men feltet er i utvikling, det kommer stadig nye forskningsrapporter og «optimal target selection» blir bedre og mer sofistikert, at de foreløpig restriktive holdninger til det vil antakeligvis forandres med tiden.

Det er også konklusjonen i den nyeste review-artikkelen (Ashkan, Mirza, Tambirajoo, & Furlanetti, 2021) som gir en god oversikt over DBS status i pediatri feltet: *Conclusions: The application of deep brain stimulation for psychiatric indications has progressed at a steady pace in the adult population and at a much slower pace in the paediatric population. Future studies in children should be done in a trial setting with strict and robust criteria. A move towards personalising DBS therapy with new stimulation paradigms will provide new frontiers and possibilities in this growing field.*

Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?

Haseth: I metaanalysen til Gadot R, Najera R, Hirani S, Anand A, Storch E, Goodman WK, et al., fra 2022 som tar for seg et utvalg på 350 pasienter fremkommer det at, med et krav på 25% reduksjon på hovedmålet YBOCS og ikke et minimumsmål, så finner de at 66% av pasientene var «full responders» ved avslutning av behandlingen og 45% var «full responders» på oppfølging (FU). I utgangspunktet høres ovenstående resultater tilsynelatende akseptable ut men hvis vi bruker kravene til å være responder som normalt benyttes i studier som måler effekt ved behandling av OCD så er dette 35% reduksjon og samtidig en slutt skåre på under 12 på YBOCS. Hvis samme krav hadde blitt benyttet ville resultatene (andel «full respondere») i den overfor nevnte metaanalysen blitt betydelig redusert.

En konsekvens av at det ikke stilles krav om en minimumsskåre for å være full responder ser vi hvis f.eks. en pasient med maks skåre på YBOCS = 40 får en 25 % reduksjon etter behandlingen.

Sluttskåren vil da bli 30, som fortsatt regnes som en alvorlig symptombelastning. Når sluttskåren er såpass høy kan vi stille spørsmål med hva som er den praktiske betydningen av behandlingsresultatet. Etter min vurdering er det lite sannsynlig at de vil komme seg i jobb eller fungere vesentlig bedre med YBOCS skåre etter endt behandling opp mot 30.

Det rapporteres også om mange komplikasjoner etter behandlingen: 31 % av pasientene erfarer minst en alvorlig hendelse (suicidfare og nye tvangstanker assosiert med stimuleringen). Jeg finner heller ikke studier som viser bedring i funksjonsnivå. På samfunnsnivå er dette kanskje mer relevant enn bedring av symptomer alene.

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)

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

Generell tilbakemelding fra klinikerne:

Haseth: I Norge finnes det allerede et godt tilbud innenfor gjeldende infrastruktur. I 2020 ble det publisert en studie med 163 pasienter/respondenter: [Effect of D-Cycloserine on the Effect of Concentrated Exposure and Response Prevention in Difficult-to-Treat Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial.](#)

Studien var forbeholdt for pasienter med tilbakefall og som ikke hadde lyktes gjennom ordinært tilbud (nonresponder) og konklusjonen var at behandlingen viste god effekt på nonresponderne med gjennomsnittlig reduksjon av YBOCS fra skåre på ca 26 før behandling til 14 (mildt symptomtrykk) etter behandling.

Jeg stiller spørsmål om hvorfor skal denne behandlingen innføres i Norge som allerede har et av de best utviklede tilbud til denne pasientgruppen i verden. I Norge foreligger det god dokumentasjon på effekt av den mest utbredte behandlingen (B4DT) og ulike former for ERP/CBT. I Trondheim praktiserer vi Individuelt tilpasset tilnærming for de som ikke lykkes gjennom det ordinære tilbudet. Resultatene etter vår behandling viser vesentlig bedre effekt, også overfor nonresponderne. Vi har allerede et kompetansemiljø på utredning, behandling og evaluering av behandlingen. Omfanget av aktuelle pasienter er svært begrenset. Hvis vi ikke lykkes i ordinær behandling og evt i tilleggs oppfølging så skyldes dette i mange tilfeller personlighetsforstyrrelsesproblemer som kan og bør behjelpes med andre tilnærminger.

Om vi skal ta i bruk behandlingen bør være et resurs spørsmål da kostnaden er oppgitt til å være ca 400-500 000 kroner pr operasjon. Hvis ledelsen ved St. Olavs hospital ønsker å bruke såpass store ressurser på denne pasientgruppen så er mitt forslag at disse midlene brukes på å ansette flere psykologer slik at vi kan forbedre oppfølging av nonresponderne ytterligere.

SAMLET VURDERING:

Synspunktene til Svein Haseth og Bernhard Weidle sammenfaller i stor grad og konkluderer med at det er svært få pasienter, om noen, i Helseregion Midt-Norge som vil kunne ha nytte av denne type behandlingen slik kunnskapsgrunnlaget for DBS er i dag. Begge sier at årsakene til behandlingsresistens ved OCD oftest er at det foreligger en eller annen komorbiditet. De sier også at vi har svært gode behandlingsmetoder i regionen i dag som hjelper de aller fleste pasientene. Dyp hjerne-stimulering er ikke etterspurt i behandlingsmiljøet, blant pasientene eller fra pasientforeningen (Angst og OCD) ANANKE. Det stilles også spørsmålstegn til om dokumentasjonsgrunnlaget er tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en metodevurdering foreløpig.



Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_032 Dyp hjernestimulering for terapieresistent tvangslidelse	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Sentrale OCD-team er etablert i hele landet, som tilbyr utredning og behandling med eksponering og responsprevensjon (ERP), enten i 4-dagersformatet (B4DT) eller etter manualen til Edna Foa.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	OCD-spekterpoliklinikken vurderer det ikke å være klinisk behov for metoden (se nedenfor). Det er anslått at en slik metode vil få en lite sentral rolle i forhold til dagens alternativer – spesielt fordi det vurderes at gruppen «terapieresistent tvangslidelse» er svært liten.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Forekomsten for tvangslidelse/OCD er i Norge regnet for å være rundt 1%. Etter behandling fyller 70-80% av pasientene ikke lenger kriterier for diagnose, og av de som gjennomgår tilbakefallsbehandling opplever 70% av disse respons. Det er stor usikkerhet knyttet til hva som menes med «terapieresistent tvangslidelse». Det er på bakgrunn av at de sakene som ikke vurderes å nyttegjøre seg behandling ved OCD-spekterpoliklinikkens spesialiserte team (både medikamentell behandling og terapeutassistert eksponeringsterapi) i all hovedsak er vurdert å ha komorbid problematikk som står i veien – ofte personlighetsproblematikk, alvorlig spiseforstyrrelse,

[Skriv her]

	ADHD/autismespekterforstyrrelse, eller GAD. I de fleste tilfeller vurderes det mer hensiktsmessig med vurdering og behandling for komorbide tilstander. Teamet er usikre på om/når det kan forsvares å kalle noe for en primær terapieresistent tvangslidelse. Det antas videre at denne gruppen må anses å være svært liten, og teamet vurderer det mer hensiktsmessig å bruke ressurser på å styrke og videreutvikle behandlingstilbudet for majoriteten av pasienter med OCD, fremfor å bruke store mengder ressurser på en gruppe som anses sannsynlig å være svært liten.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det nevnes av øvrig at det er kjent for OCD-spekterpoliklinikken at dyp hjernestimulering tilbys som behandling for tvangslidelse, men så vidt oss bekjent ikke i Norge. Noen nevner Sverige og en nært forestående/nylig avholdt konferanse om dyp hjernestimulering(?), men uklart om det på denne konkret er tvangslidelse som tema. (Teamet er mer kjent med at dyp hjernestimulering for f.eks kroniske tics/Tourettes syndrom tilbys i Norge.)

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ikke kjent.
--	-------------

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitetssykehus	Regionale og nasjonale funksjoner (NOR), seksjon PPS	Karete Jacobsen Meland, psykolog og enhetsleder OCD-spekterpoliklinikken

Innspill til Nye metoder

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_032: Dyp hjernestimulering for terapiresistente tvangslidelser	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?	I hovedsak er det eksponeringsterapi (bl a «4dagersbehandling») men også legemidler (antidepressiva). Metodeforslaget gjelder pasienter uten tilstr effekt av dette. Komparator blir da ingen behandling – alt tilgj er forsøkt først.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling?	Ja, for noen pasienter er tvangslidelser invalidiserende og slik at dagens beh ikke hjelper godt nok. Metoden kommer i tillegg til etablert beh. ved at den kan benyttes når alt annet ikke har hjulpet.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Den diagnostiske definisjonen og avgrensningen vil være nokså klar. Antallet aktuelle pasienter vet jeg ikke. Forslagsstillerne bør selv presentere et anslag for dette.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Behandlingen representer et stort inngrep – som rett nok i seg selv er gjennomprøvd for andre tilstander (Parkinson) – men som bør vurderes nøye mhp etikk og samtykke og info til pasientene.
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Andre ikke-medikamentelle, ikke-psykoterapeutiske metoder kjenner jeg ikke sikkert til. Det er mulig TMS (transkraniell magnetstimulering) også er eller blir utprøvd. Dette kan forlagsstillerne med fordel avklare. Forslagsstillerne bør også selv avklare og supplere med om metoden har vært utprøvd i Norge.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Divisjon psykisk helsevern	Erik R. Hauge Fagsjef

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_032 Dyp hjernestimulering til behandling av terapiresistent tvangslidelse.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling er psykologisk eksponeringsterapi og psykofarmaka: SSRI, SNRI og antipsykotika. Disse bør være sammenligningsgrunnlag – ingen psykofarmaka bør utelukkes. Studier som bare sammenligner med psykologisk behandling, er ikke godt nok.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er usikkert: noen har såkalt behandlingsresistent OCD, men det kan reises tvil om hvor vidt alle tilgjengelige medikamenter da er tilfredsstillende forsøkt, noe som trolig bunner i en betydelig (ikke faglig, men mer ideologisk begrunnet) skepsis til psykofarmaka i dag. Metoden vil måtte bli brukt i tillegg til dagens behandling (som jo hjelper de fleste). Foreslåtte nye metode antas ikke få en sentral rolle i behandling av OCD.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nei
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Ikke ut over det som er nevnt over.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ukjent for Norsk psykiatrisk forening.
---	--

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk psykiatrisk forening	Lars Lien, leder i Npf, professor ved Høgskolen Innlandet Solveig Klæbo Reitan, NTNU, St Olav og Helse Midt-Norge

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_032

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 068-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_033 Magnetiske katetre med radiofrekvens til perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse til bruk ved hemodialyse ved kronisk nyresvikt, f.eks. ved WavelinQ AVF system (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder bruk av utstyr for å sikre god tilgang til blodstrøm ved hemodialyse hos personer med kronisk nyresvikt. Innvasjonen ligger i at det er en minimal invasiv metode sammenliknet med vanlig kirurgisk fisteldannelse. Det finnes også annet utstyr for endovaskulær fisteldannelse f.eks. termal energi (Ellipsys).
- Utstyret (WavelinQ EndoAVF System) består av to magnetiske katetre med elektrofrequenselektrode til hhv. en arterie og en vene og koblet til en generator. Magnetisme gjør at katetrene fester seg til hverandre og holder årene samlet. Radiofrekvensstimuli åpner en kanal mellom blodårene. Det dannes arteriovenøse fistler.
- Metoden er CE-merket (2014) og godkjent av FDA (2018).
- Pasientpopulasjon: ca. 200 pasienter kan potensielt ha behov for å behandles med hemodialyse hvert år og dermed arteriovenøs fistel (se utregning i metodevarsel pkt. 3.1) *.
- Dagens behandling: Det er uklart om metoden er i bruk i Norge. Den vanligste behandlingen er trolig dannelsen av arteriovenøs fistel ved hjelp av kirurgisk inngrep hvor to blodårer (en vene og en arterie) sys sammen.
- Det virker være begrenset klinisk dokumentasjon i form av randomiserte kontrollerte studier. Identifisert noen pågående kliniske studier om perkutan endovaskulær fisteldannelse, kun en av disse er randomisert og kontrollert og skal sammenlikne endovaskulær AVF med kirurgisk AVF. Det finnes en rapport fra NICE (Interventional procedures guidance (2021)) som konkluderer med at det er begrenset evidens for effekt med hensyn på kvantitet og kvalitet og at metoden derfor ikke bør brukes rutinemessig før det foreligger mer data (trolig i form av RCT).
- Bestillingsanbefaling: det virker være kun en produsent av denne typen utstyr. Dersom aktuell for nasjonal metodevurdering kan det gjøres en hurtig metodevurdering. Alternativt kan det gjøres en kartlegging over hvilke endovaskulære arteriovenøse fisteldannende metoder som finnes på markedet og undersøke nærmere hvilke, om noen, brukes i Norge.

**Kommentar fra Norsk nyremedisinsk forening til nye pasienter i hemodialyse: n=321 i 2021. Av disse startet 40% dialyse på fistel (tallet stabilt mange år); målsetting: 75%. Se innspill vedlagt.*

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk nyremedisinsk forening: 1 innspill.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

WavelinQ EndoAVF System for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt

1.1 Oppsummering

WavelinkQ EndoAVF System (BD®) brukes for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel, ved hjelp av to fleksible magnetiske katetre og radiofrekvensstimuli. Brukes for å sikre god tilgang til blodstrøm ved hemodialyse hos personer med kronisk nyresvikt. Innvasjonen ligger det er en minimal invasiv metode sammenliknet med vanlig kirurgisk fisteldannelse. Det finnes også annet utstyr for endovaskulær fisteldannende som bruker andre metoder, f.eks. termal energi (Ellipsys).

Populasjon: personer med kronisk nyresvikt som skal gjennomgå hemodialyse

Komparator: 1) kirurgisk arteriovenøs fisteldannelse, 2) annet utstyr for perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse, f.eks. Ellipsys

Intervensjon: perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse med radiofrekvensstimuli, f.eks. ved WavelinQ AVF system

Utfall: modningsrate, åpenhet (*patency*), reintervensjon. Komplikasjoner

Forslag til fagekspert: urologer,

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer
2: 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:

Fikk CE-merking i 2014 og ble godkjent i FDA i 2018

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:

Uklart om metoden brukes i Norge i dag

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

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

Kommentar: dersom metoden er aktuell for nasjonal vurdering, kan det gjøres en hurtig metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent (BD®). Alternativt kan det gjøres en kartlegging over hvilke endovaskulære arteriovenøse fisteldannende metoder som finnes, og om noen av disse brukes i Norge.

2. Punktoppsummering

WavelinQ EndoAVF System for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt

2.1 Om metoden

- Metoden: WavelinkQ EndoAVF System (BD®) for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel
- Utstyr: to magnetiske katetre med elektrofrekvenselektrode, til hhv en arterie og en vene, koblet til en generator:
 - Magnetisme: katetrene «fester seg» til hverandre og holder årene samlet
 - Radiofrekvensstimuli: åpner en kanal mellom blodårene
- Hensikt: danne arteriovenøse fistler for å sikre god blodtilgang til hemodialyse av personer med nyresvikt
- Innovasjon: unngår (større) kirurgisk inngrep i underarm
- Risiko: mange av de samme uønskede hendelser som ved vanlig kirurgisk inngrep
- Annet tilsvarende utstyr: f.eks. Ellipsys (Medtronic) som benytter termal energi
- Bruk: uklart om metoden er i bruk i Norge
- Pasientpopulasjon:
 - Personer med kronisk nyresvikt som skal behandles med hemodialyse.
 - Usikkert hvor mange, men ca. 80% av alle dialysepasienter behandles med hemodialyse

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Ingen publikasjoner fra Norge
- Systematiske oversikter: 4 stk, publisert i 2022.
 - Basert på ikke-RCTer av varierende kvalitet
- Rapporter
 - Én fra Storbritannia; NICE (2021). Konkluderer med at det er begrenset evidens for effekt, mhp kvantitet og kvalitet.
 - Én fra Spania; Helsedepartementet (2021, på spansk)

2.3 Om helseøkonomi

- Dersom metoden er aktuell for nasjonal vurdering, bør helseøkonomiske konsekvenser evalueres. Valg av type økonomisk analyse blir avhengig av tilgjengelig dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet.
- Det vil i så fall være aktuelt å sammenligne ressursbruk knyttet til metoden med dagens praksis (kirurgisk prosedyre), og vil omfatte kostnader knyttet til innkjøp av utstyret og andre kostnader i prosedyren for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel, samt kostnader av behandling av eventuelle bivirkninger

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det virker å være kun én produsent av utstyr for magnetisk, radiofrekvensbasert endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse. Dersom metoden er aktuell for nasjonal vurdering, kan det dermed gjøres en hurtig metodevurdering, basert på dokumentasjonspakke fra produsent (BD®).
- Alternativt kan det gjøres en kartlegging over hvilke endovaskulære arteriovenøse fisteldannende metoder som finnes på markedet, og undersøke nærmere hvilke, om noen, brukes i Norge.

3. Beskrivelse av metoden

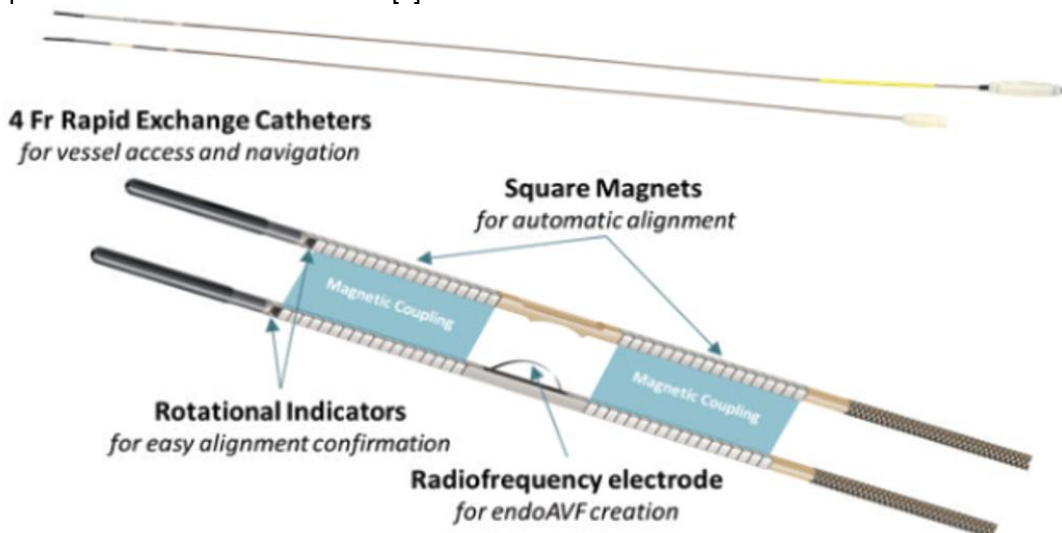
WavelinQ EndoAVF System for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt

Generisk navn	Magnetiske katetre med radiofrekvens til dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel
Produktnavn	WavelinkQ EndoAVF System
Produsenter	BD

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Metoden går ut på å danne arteriovenøs fistel til bruk ved hemodialyse, perkutant fremfor kirurgisk. Utstyret består av to tynne, fleksible, magnetiske katetre (ett arterielt og ett venøst kateter) med radiofrekvenselektrode koblet til en generator [1]. Katetrene settes inn i hver sin blodåre, hhv en arterie og en vene (ulnar eller radialis) [2]. Magnetismen gjør at katetrene «fester seg» til hverandre og holder årene samlet, mens et radiofrekvensstimuli åpner en kanal mellom blodårene [2].



Figur 1: WavelinQ EndoAVF system [3]

En arteriovenøs fistel er en sammenkobling av en arterie og en vene i underarm, og skal fungere som en tilgangsport for hemodialyse, for å sikre god blodtilførsel ved behandlingen [4].

Vi har også identifisert en annen metode for perkutan arteriovenøs fisteldannelse til hemodialyse: Ellipsys Vascular Access System fra Medtronic, som i motsetning til WavelinQ, ikke benytter radiobølger, men heller termal energi for å danne en fistel.

Potensiell nytte

Innovasjonen til WavelinQ EndoAVF systemet er at fisteldannelsen kan utføres perkutant, uten et kirurgisk inngrep [5]. Ifølge produsenten er potensielle fordeler med metoden: 1) at man unngår kirurgiske arr på armen, 2) at systemet gir mulighet til å danne arteriovenøs fistel flere steder i underarm, 3) at inngrepet kan utføres med lokal eller regional anestesi [5]. Det virker imidlertid som om punkt 2 og 3 også er tilstede ved kirurgiske inngrep; dvs at det også er visse muligheter til å danne fistler flere steder i underarm, og at inngrepet kan gjøres under generell, regional og lokal anestesi [6]. I så fall kan det se ut som om eneste fordel med WavelinQ metoden sammenliknet med kirurgisk inngrep er at den ikke krever kirurgisk inngrep og kan gi arr.

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	På nettsidene til produsenten, listes det en lang rekke potensielle uønskede hendelser som kan oppstå ved bruk av WavelinQ EndoAVF system. Dette inkluderer mindre alvorlige hendelser som blåmerker, nummenhet, irritasjon, og opphovning, til mer alvorlige og i verste fall livstruende, som økt risiko for hjertesvikt, sepsis, skade på blodårer og/eller nerve, og ruptur av den arteriovenøse fistelen [5]. Disse potensielle uønskede hendelsene virker imidlertid å være de samme som kan oppstå ved kirurgisk dannelselse av arteriovenøse fistler [6].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Dialyse er en behandlingsmetode for personer med liten eller ingen nyrefunksjon, for å mekanisk rense blodet for avfallsstoffer, noe nyrene vanligvis ville tatt seg av [7]. Det finnes to hovedformer for dialysebehandling: 1) hemodialyse og 2) peritoneal dialyse [7]. Ved hemodialysebehandling ledes pasientens blod ut av kroppen, gjennom et dialysefilter i en filtreringsmaskin («kunstig nyre»), hvor små molekyler som vann, salter og urinstoff passerer en semipermeabel membran, mens større molekyler som proteiner holdes tilbake. Det filtrerte blodet føres deretter tilbake til kroppen [7]. Denne dialyseformen krever god blodtilgang, og i forkant av oppstart med hemodialyse lages derfor en arteriovenøs fistel på underarmen [7]. Personer med kronisk nyresvikt behandles med hemodialyse 3 ganger hver uke, og behandlingen varer ca 4 timer hver gang [7]. Ved peritoneal dialysebehandling brukes bukhinnen som en dialysemembran, pga dens store areal og gode blodforsyning [7]. Denne dialyseformen regnes som mer skånsom og krever ikke dannelselse av en arteriovenøs fistel [7]. I tillegg kan behandlingen i større grad utføres hjemme, noe som gir pasientene større grad av fleksibilitet [7]. Ifølge Norsk Nyreregister (NNR) var det registrert totalt 9134 personer med nyresvikt i Norge i 2021, hvorav 1317 av disse var nyregistrerte pasienter [8]. I 2021 fikk 1782 pasienter i Norge dialysebehandling, hvilket tilsvarer ca 20% av alle registrerte pasienter i NNR [8]. Hemodialyse er den mest utbredte dialysebehandlingen da ca 80% av pasientene får hemodialysebehandling [8, 9]. Ved å ta utgangspunkt i disse tallene kan vi regne oss frem til hvor mange pasienter som potensielt kan være aktuelle for hemodialyse og dermed dannelselse av arteriovenøs fistel: dersom 20% av alle registrerte pasienter (gjennomgår dialyse, tilsvarer dette ca 250 nyregistrerte pasienter. Og dersom 80% av alle dialysepasienter behandles med hemodialyse, vil dette tilsvare litt i overkant av 200 nye pasienter hvert år. Det vil si: ca 200 nye pasienter kan potensielt ha behov for å behandles med hemodialyse hvert år, og vil dermed også kreve dannelselse av arteriovenøs fistel.
Dagens behandling	Det er uklart for oss i FHI om perkutan arteriovenøs fisteldannelse f.eks. vha WavelinQ EndoAVF metoden, er tatt i bruk i Norge. Den vanligste metoden er trolig dannelselse av arteriovenøs fistel ved hjelp av kirurgisk inngrep hvor to blodårer (en vene og en arterie) sys sammen.

3.2 Referanser

1. BD. *WavelinQ EndoAVF system - Our Product*. [Nettside] 2021 2021 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://wavelinq.bd.com/our-product/>.
2. BD. *BD WavelinQ™ 4F EndoAVF System Procedural Animation (No Audio)*. [Video] 2020 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=tF--oj5tMrc>.
3. Inston, N.G. *Clinical Utility of the WavelinQ™ EndoAVF System*. [Nettside] 2019 Oktober 2019 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://evtoday.com/articles/2019-oct-supplement/clinical-utility-of-the-wavelinq-endoavf-system>.
4. Waldum-Grevbo, B. *Arteriovenøs fistel*. [Nettside] 2022 19.04.2022 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: https://sml.snl.no/arterioven%C3%B8s_fistel.
5. BD. *What is EndoAVF?* [Nettside] 2021 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://wavelinq.bd.com/what-is-endoavf/>.
6. Woo, K. *Arteriovenous fistula creation for hemodialysis and its complications*. [Nettside] 2022 26.08.2022 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/arteriovenous-fistula-creation-for-hemodialysis-and-its-complications?search=arteriovenous%20fistula&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
7. Os, I. and B. Waldum-Grevbo. *Dialysebehandling*. [Nettside] 2022 19.04.2022 [cited 2023 12.01.2023]; Available from: <https://sml.snl.no/dialysebehandling>.
8. Åsberg, A., et al., *Norsk Nyreregister - Årsrapport for 2021 med plan for forbedringstiltak*. 2022, Norsk Nyreregister: Norge.

9. Dolonen, K.A. *Nattdialyse gir frihet til å jobbe* [Nettartikkel] 2020 23.01.2020 [cited 2023 13.01.2023]; Available from: <https://sykepleien.no/2020/01/31-nyrepasienter-tar-hemodialyse-hjemme>.
10. Bontinis, A., et al., *A systematic review aggregated data and individual participant data meta-analysis of percutaneous endovascular arteriovenous fistula*. J Vasc Surg, 2022.
11. Malik, M.H., et al., *Endovascular Versus Surgical Arteriovenous Fistulas: A Systematic Review and Meta-analysis*. Kidney Med, 2022. **4**(3): p. 100406.
12. Shimamura, Y., et al., *A Comparison Between the Efficacy and Safety of Endovascular Arteriovenous Fistula Creation and Surgical Fistula Creation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cureus, 2022. **14**(5): p. e25091.
13. Sun, J.B., et al., *Percutaneous endovascular arteriovenous fistula: A systematic review and meta-analysis*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 978285.
14. Rognoni, C., M. Tozzi, and R. Tarricone, *Endovascular versus surgical creation of arteriovenous fistula in hemodialysis patients: Cost-effectiveness and budget impact analyses*. J Vasc Access, 2021. **22**(1): p. 48-57.
15. NICE, *Percutaneous endovascular forearm arteriovenous fistula creation for haemodialysis access* 2021, National Institute for Health and Care Excellence (NICE): UK.
16. Valiñas L, P. and T. Pego Y, *Sistemas percutáneos de creación de fistula arteriovenosa de diálisis sin cirugía*. 2021, Ministerio de Sanidad, Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t: Madrid/Santiago de Compostela, Spania.
17. Health Technology Wales, *WavelinQ EndoAVF System*. 2022, Health Technology Wales,: Wales, UK.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

WavelinQ EndoAVF System for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det virker å være begrenset klinisk dokumentasjon i form av randomiserte kontrollerte studier (RCT). I et orienterende søk har vi identifisert noen pågående kliniske studier som omhandler effekt av perkutan endovaskulær fisteldannelse. Kun én av disse er randomisert og kontrollert, og skal sammenlikne effekt av endovaskulær AVF med kirurgisk AVF, og er planlagt ferdigstilt i 2026 (se oversikt under i 4.2).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år, ikke-reversibel nyresvikt, n=280	Endovaskulær AVF ved WavelinQ™ EndoAVF System	Ingen kontrollgruppe (single group assignment)	Funksjonell kanyleringssuksess, åpenhet (patency)	NCT04634916	2024 USA Recruiting
Voksne ≥18 år, nyresvikt, n=90	Endovaskulær AVF, ved WavelinQ™ eller Ellipsys®	Kirurgisk AVF	Fysiologisk moden fistel	NCT05654103	2026 USA Not yet recruiting
Voksne ≥18 år, nyresvikt, n=134	Endovaskulær AVF, ved Ellipsys® system	Ingen kontrollgruppe (single group assignment)	Kumulativ åpenhet (patency) 12 måneder etter AVF-dannelse	NCT04484220 (finansiert av Medtronic)	2023 USA Recruiting
Voksne >18 år, kronisk dialyse, n=14	Endovaskulær AVF	Ingen kontrollgruppe (non-RCT)	Andel fistler som er fysiologisk passende for hemodialyse	NCT04197544	2023 Spania Recruiting

AVF: arteriovenøs fistel, RCT: randomised controlled trial

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen metodevurderinger som omhandler WavelinQ EndoAVF systemet spesifikt eller perkutan endovaskulær fisteldannelse for hemodialyse generelt, hverken lokalt/regionalt eller nasjonalt.
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	Gjennom et orienterende litteratursøk har vi identifisert fire systematiske oversikter og metaanalyser (alle fra 2022), som omhandler perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse for hemodialyse, enten ved WavelinQ endoAVF system eller Ellipsys system [10-13]. Det virker imidlertid som om alle disse systematiske oversiktene hovedsakelig er basert på diverse ikke-randomiserte studier med varierende (lav) kvalitet. Vi har i tillegg identifisert en kostnadseffektivitets- og budsjettkonsekvensanalyse ved endovaskulær vs. kirurgisk fisteldannelse [14]. Vi har også identifisert to rapporter som omhandler dannelse av perkutan endovaskulær arteriovenøs fistel [15, 16]. Den ene rapporten er en <i>Interventional procedures guidance</i> fra NICE i Storbritannia (2021) [15], og den andre er fra Helsedepartementet (<i>Ministerio de Sanidad</i>) i Spania (2021, på spansk) [16]. Rapporten fra NICE er konkluderer med at det er begrenset evidens for effekt med hensyn på kvantitet og kvalitet, og at metoden derfor ikke bør brukes rutinemessig før det foreligger mer data (trolig i form av RCT) [15].
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevarsler som omhandler dannelse av arteriovenøse fistler. Vi har imidlertid identifisert et metodevarsel fra Wales fra 2022 som omhandler WavelinQ endoAVF system [17]. I varslet konkluderes det med at Wales ikke går videre med arbeid på denne metoden ettersom det allerede finnes en vurdering fra NICE [15, 17].

4.5 Referanser

10. Bontinis, A., et al., *A systematic review aggregated data and individual participant data meta-analysis of percutaneous endovascular arteriovenous fistula*. J Vasc Surg, 2022.
11. Malik, M.H., et al., *Endovascular Versus Surgical Arteriovenous Fistulas: A Systematic Review and Meta-analysis*. Kidney Med, 2022. **4**(3): p. 100406.
12. Shimamura, Y., et al., *A Comparison Between the Efficacy and Safety of Endovascular Arteriovenous Fistula Creation and Surgical Fistula Creation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cureus, 2022. **14**(5): p. e25091.
13. Sun, J.B., et al., *Percutaneous endovascular arteriovenous fistula: A systematic review and meta-analysis*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 978285.
14. Rognoni, C., M. Tozzi, and R. Tarricone, *Endovascular versus surgical creation of arteriovenous fistula in hemodialysis patients: Cost-effectiveness and budget impact analyses*. J Vasc Access, 2021. **22**(1): p. 48-57.
15. NICE, *Percutaneous endovascular forearm arteriovenous fistula creation for haemodialysis access* 2021, National Institute for Health and Care Excellence (NICE): UK.
16. Valiñas L, P. and T. Pego Y, *Sistemas percutáneos de creación de fistula arteriovenosa de diálisis sin cirugía*. 2021, Ministerio de Sanidad, Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t: Madrid/Santiago de Compostela, Spain.
17. Health Technology Wales, *WavelinQ EndoAVF System*. 2022, Health Technology Wales,: Wales, UK.

5. Versjonslogg

WavelinQ EndoAVF System for dannelse av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
30.01.2023	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_033 Magnetiske katetre med radiofrekvens til perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse til bruk ved hemodialyse ved kronisk nyresvikt, f.eks. WavelinQ AVF system.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Vår oppfatning er at dette er en metode som kun egner seg på et mindretall pasienter pga anatomi. Da er utstyret dyrt og krever en viss læringskurve. Vi har tidligere vurdert metoden, men til tross for at vi er et av de sykehusene med størst karkirurgisk volum, ser vi ikke at dette er hensiktsmessig å bruke.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Kirurgisk klinikk Karkirurgisk avdeling	Espen Gubberud Avdelingssjef/Overlege

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_033: WavelinQ EndoAVF System for dannelsen av endovaskulær arteriovenøs fistel ved hemodialyse av personer med nyresvikt	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Per i dag legges AV-fistel vha et lite kirurgisk inngrep. Alternativt legges permanent dialysekateter i sentral vene. Standard kirurgisk anleggelse av AV-fistel bør være komparator. Norsk nyremedisinsk forening anser oppsummeringen fra NICE som adekvat/god. https://www.nice.org.uk/guidance/ipg710/chapter/2-The-condition-current-treatments-and-procedure
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Anbefaler at vurdering fra karkirurger og intervensjonsradiologer vektlegges. Andel hemodialysepasienter som starter dialyse på etablert AV-fistel og ikke permanent dialysekateter er uttalt kvalitetsmål forbundet med bedret prognose/færre komplikasjoner. I Norge tilstrebes at 75% av hemodialysepasienter starter dialyse på etablert AV-fistel, mens vi hittil oppnår ca 40%. Dersom metoden kan øke måloppnåelsen, bør den vurderes. Anbefaler at karkirurger og intervensjonsradiologer uttaler seg om det. Det er også en målsetting å etablere AV-fistler som kan bestå over lang tid. Dersom metoden skal innføres, vil den komme i tillegg til kirurgi, kun til pasienter som av ulike grunner er mindre godt egnet til kirurgi. Aktuell kirurgi gjøres vanligvis i lokalanestesi; det dreier seg om et lite og veletablert inngrep.

Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Viser til årsrapportene for Norsk nyregister (helt feil gjengitt i metodevarselet fra FHI). Nye pasienter i hemodialyse: n=321 i 2021. Av disse startet 40% dialyse på fistel (tallet stabilt mange år); målsetting: 75%. En del av dem som <i>ikke</i> startet på fistel, fikk ikke AV-fistel etablert pga vanskelige blodkar. Hvorvidt den nye metoden kan bidra til økt andel, er usikkert, men bør vurderes av kirurger/intervensjonsradiologer. I Norge er det ca 1400 prevalente pasienter i hemodialyse. Enkelte av disse vil trenge ny dialysetilgang (fistel) etter lengre tid i dialyse, mens mange har stabil fistel. Kirurg/intervensjonsradiolog bør vurdere om metoden kan øke andel pas med stabil fistel.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Anbefaler at metoden sendes på høring til karkirurger og intervensjonsradiologer.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ikke kjent med dette.
--	------------------------------

Norsk nyremedisinsk forening har innhentet innspill fra norske nefrologer med hovedansvar på de største dialyseavdelingene i landet.

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk nyremedisinsk forening	Marit Dahl Solbu, leder Overlege Nyreseksjonen, UNN Tromsø

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 069-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_028 Ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Kapsel.
- Ritlecitinib er et immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Det virker ved å blokkere virkningen av enzymer kjent som Janus kinaser (JAK).
- Alopecia er en kronisk, residiverende immunmediert tilstand som kjennetegnes av hårtap. Varianten Alopecia areata (AA) fører til flekker med håravfall på hodet. Det anslås at om lag 2 % av befolkningen vil rammes av AA i løpet av sitt liv, og at 0,1- 0,2 % har tilstanden i dag. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert tre studier, en fase II og en fase II/III-studie som begge er avsluttet og resultater foreligger, og en pågående fase III-studie estimert avsluttet i juli 2024.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk forening for dermatologi og venerologi: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, RHF-finansiering pga bruksområde.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist hårfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). (1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AF08

Virkestoffnavn:
ritlecitinib

Handelsnavn:

Legemiddelform: kapsel

MT-søker/innehaver:
Pfizer Ltd (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☒ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alopecia er en kronisk, residiverende immunmediert tilstand som kjennetegnes av hårtap (2). Tilstanden kan føre til små flekker med hårfall på hodet (alopecia areata, AA), tap av alt hår på hodet (alopecia totalis) eller tap av alt håret på kroppen (alopecia universalis). Sykdommen oppstår sannsynligvis grunnet en forsinket hypersensitivitetsreaksjon mot et hårassosiert antigen, og håret kan komme tilbake igjen etter en periode med hårtap (3, 4).

Det anslås at om lag 2 % av befolkningen vil rammes av AA i løpet av sitt liv, og at 0,1- 0,2 % av befolkningen har tilstanden i dag (4). Menn og kvinner rammes like ofte. Tilstanden kan forekomme i alle aldre, men opptrer hyppigst blant unge før 30-årsalderen (2). Tilstanden er forbundet med økt sannsynlighet for utvikling av angst og depresjon. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

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

Dagens behandling Per i dag foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer. Tradisjonell behandling omfatter lokal steroidpåsmøring og lokal injeksjon av steroider i huden, evt. minoksidil. Systematisk behandling med kortikosteroider brukes ofte ved alvorlige former, men residiv er hyppig ved stans i behandlingen. (2) I mai 2022 ble baricitinib godkjent til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne, men offentlig finansiering er foreløpig ikke avklart. (5)	
Virkningsmekanisme	Ritlecitinib er et immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Det virker ved å blokkere virkningen av enzymer kjent som Janus kinaser (JAK). Disse enzymene spiller en viktig rolle i prosessene som danner betennelse og skade. JAK er involvert i signalisering av betydning for hårvekst. (4)
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av alvorlig alopecia areata hos pasienter fra 12 år (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 ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Personer 18-75 år med moderat eller alvorlig alopecia areata. n = 172	Ritlecitinib 200 mg daglig etterfulgt av 50 mg daglig som vedlikeholdsdose eller breprocitinib 60 mg daglig etterfulgt av 30 mg daglig som vedlikeholdsdose	Placebo	- Endring i SALT (severity of alopecia tool) poengsum etter 24 uker - Andel pasienter med behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger	NCT02974868 fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter fra 12 år med alopecia areata med håravfall som omfatter ≥ 50 % av hodebunnen uten spontane endringer siste 6 måneder. n = 718	Ritlecitinib, gitt som først en induksjonsdose daglig i 4 uker, deretter en vedlikeholdsdose daglig i 44 uker 5 ulike behandlingsarmer hadde følgende induksjons-/vedlikeholdsdose 200 mg/50 mg 200 mg/30 mg 50 mg/50 mg 30 mg/30 mg 10 mg/10 mg	Placebo en gang daglig i 24 uker, deretter ritlecitinib 200 mg en gang daglig i 4 uker etterfulgt av 50 mg en gang daglig i 20 uker Placebo en gang daglig i 24 uker, deretter ritlecitinib 50 mg en gang daglig i 24 uker.	- Andel pasienter som oppnår SALT (severity of alopecia tool) poengsum ≤ 20 ved 24 uker	NCT03732807 ALLEGRO-2b/3 fase II/III	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter 12-18 år med håravfall som omfatter ≥ 50 % av hodebunnen og pasienter > 18 år og pasienter som har deltatt i studie NCT02974868 og NCT03732807 med håravfall som omfatter ≥ 25 % av hodebunnen n = 1050	Pasienter som ikke har deltatt i studiene: Ritlecitinib 200 mg daglig i 4 uker, deretter 50 mg daglig Pasienter som har deltatt i studiene: Ritlecitinib 50 mg daglig	Ingen komparator	- Antall pasienter med bivirkninger - Antall pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger - Antall pasienter med bivirkninger som har ført til seponering av legemiddelet	NCT04006457 ALLEGRO-LT fase III	Pågående, estimert avsluttet juli 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2021_142 (baricitinib)
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (4).

4. Referanser

1. Drugs.com. FDA and EMA Accept Regulatory Submission for Pfizer's Ritlecitinib for Individuals 12 Years and Older with Alopecia Areata [Internett]. USA; September 2022 [hentet 09.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.drugs.com/nda/ritlecitinib_220909.html
2. Norsk Elektronisk Håndbok. Alopeci, flekkvis [Lest 09.01.2023] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniskekapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/haravfall/alopesi-flekkvis>
3. Norsk legemiddelhandbok. Alopeci [Lest 09.01.2023] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.7.1/Alopec>
4. NIHR. Ritlecitinib for alopecia areata [Lest 06.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/ritlecitinib-for-alopecia-areata/>
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Olumiant. [Lest 09.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_x028: Ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Per idag er det lite tilbud. Kenacort injeksjon i affiserte område, systemisk systemisk kortison (Prednisolon/Dexametason), Cyklosporin og Methotrexate for alvorlige tilfeller, men ikke noe som egner seg for langtidsbehandling pga bivirkninger. Olumiant er godkjent, men per idag lite brukt pga kostnad. .
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja det er klinisk behov. Det er en sykdom med stor innvirkning på livskvalitet og affiserer alle aldrer. Behandlingen kan bli brukt isteden for systemiske behandlinger som gir store bivirkninger, være et alternativ til Olumiant samt kombinert med eller i stedet for lokal injeksjonsbehandling -Ruxolitinib er nødvendig fordi både perorale steroider og cyklosporin gir bivirkninger ved langtidsbruk, og Methotrexate er mindre effektiv enn jak-hemmere i følge studier
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Insidensen er ca 2% men alle har ikke omfattende sykdom. Men hos pasienter som har mer enn 50% håravfall så finnes det ikke andre gode alternativ mer en Olumiant.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er en svært underbehandlet pasient gruppe, der det finns lite gode tilbud

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk forening for dermatologi og venerologi	Katarina Zak Stangeland Leder

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_028

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, RHF-finansiering pga bruksområde

Saksnummer 070-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_040 Durvalumab (Imfinzi) til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Virkestoffet er tidligere vurdert i Nye metoder. Blant annet har Beslutningsforum innført virkestoffet for [ID2018_022](#) til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft. Bestillerforum har gitt oppdrag om en forenklet metodevurdering (løp B) for [ID2022_115](#) Durvalumab (Imfinzi) / tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom (Status: venter på dokumentasjon).
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Durvalumab er et fullstendig humant immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80.
- Levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom, HCC) er en aggressiv leverkreftsykdom.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i august 2024.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen retningslinjer/handlingsprogrammer. (Retningslinje kommer snart).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2018. Ingen endring.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Durvalumab (Imfinzi) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt levercellekarsinom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF03 Virkestoffnavn: durvalumab Handelsnavn: Imfinzi Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft

1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom, HCC) er en aggressiv leverkreftsykdom som utgår fra leverens hepatocytter (2). Levercirrhose er den viktigste risikofaktoren for utvikling av HCC. Infeksjon med hepatittvirus, høyt alkoholforbruk, overvekt, diabetes mellitus, hemokromatose og fettlever er andre risikofaktorer for både levercirrhose og HCC (2). Tilstanden oppdages enten ved rutinescreening eller symptomer som følge av tumorstørrelse eller lokalisasjon (2). Diagnosen fastsettes ved hjelp av serummarkører, bildediagnostikk og leverbiopsi (2). Sykdommen er vanligvis dødelig innen ett år etter stilt diagnose ved symptomer (2), men når diagnosen stilles på et tidligere stadium i asymptomatisk fase er prognosen betydelig bedre (3).

Norge har en av verdens laveste forekomster av HCC fordi insidensen av hepatitt er lav (2), men insidensen er økende. HCC forekommer hyppigst hos menn. Antall nye tilfeller med leverkreft i Norge i 2020 var 245 menn og 132 kvinner, men ikke alle disse krefttilfellene skyldtes HCC (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger pakkeforløp for primær leverkreft, utarbeidet av Helsedirektoratet i 2015 (4). Pakkeforløpene er nasjonale standardiserte pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider (5).

Dagens behandlingsalternativer for HCC består hovedsakelig av kirurgi (reseksjon eller evt transplantasjon) eller tumorablasjon. Medikamentell behandling har mindre plass i behandlingen, men ved inoperabel sykdom vurderes monoterapi med sorafenib eller lenvatinib (2). Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til inoperabelt HCC hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling ble besluttet innført av Beslutningsforum i februar 2021. Strålebehandling og kjemoterapi er ikke dokumentert effektive (2).

Virkningsmekanisme	Durvalumab er et fullstendig humant immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1). Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig celledmediert cytotoxisitet (ADCC) (6).
Tidligere godkjent indikasjon	Imfinzi er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). (6)
Mulig indikasjon	Treatment of adults with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) (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 ☒ Det er ikke vurdert 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 randomisert, åpen, multisenter, fase III klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert inoperabel HCC som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling mot inoperabel HCC	Durvalumab Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib	Totaloverlevelse (OS)	NCT03298451 HIMALAYA Fase III	Estimert avsluttet i august 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2018_022 , ID2020_010 , ID2022_115 og ID2022_116 . - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2017_040 , ID2018_132 , ID2018_042 , ID2020_030 .
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

1.	European Medicines Agency. Agenda CHMP-møte 23.-26. januar 2023. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights
2.	Norsk elektronisk legemiddelhåndbok. Hepatocellulært karsinom. Sist oppdatert 21. mars 2022. Tilgjengelig fra: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/hepatocellulart-karsinom
3.	Oslo universitetssykehus. Hepatocellulært karsinom. Lest 10. februar 2023. Tilgjengelig fra: https://ehandboken.ous-hf.no/document/73608
4.	Helsedirektoratet. Pakkeforløp for primær leverkreft. Lest 10. februar 2023. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/nasjonale-forlop/primaer-leverkraft/introduksjon-til-pakkeforlop-for-primaer-leverkraft
5.	Kreftlex. Leverkreft. Lest 10. februar 2023. Tilgjengelig fra: https://kreftlex.no/Leverkreft
6.	Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imfinzi. Lest 10. februar 2023. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi
7.	NIHR Innovation Observatory. Durvalumab for previously untreated HCC. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/durvalumab-for-previously-untreatedhepatocellular-carcinoma/

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_040 Durvalumab (Imfinzi) til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Førstevalg i førstelinje ved behandling av inoperabel og/eller metastatisk HCC er kombinasjonsbehandling med Atezolizumab og Bevacizumab basert på resultater av IMbrave150 studien som viste økt overlevelse sammenlignet med sorafenib (Finn, R.S., NEJM 2020 og Finn, R.S., JCO 39, 2021 (suppl 3; abstr. 267)). Ved kontraindikasjoner mot et eller begge medikamenter benyttes fortsatt lenvatinib eller sorafenib i 1. linje. -Det er fremover rimelig å anbefale Atezo. - Bev. (ID-nummer ID2020_030) som komparator i en eventuell metodevurdering, men da denne behandlingen har vært i bruk i svært kort tid og i tillegg er kontraindisert hos en del pasienter, vil man måtte forvente og akseptere at flere studier fra de siste årene har benyttet etablerte tyrosinkinase hemmere (TKI) i standardarmen slik som i aktuelle studie (Abou-Alfa, G.K., NEJM Evidence, 2022).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Pas med inoperabelt og/eller metastatisk HCC er en pasientgruppe med dårlig prognose og få effektive behandlingsmuligheter. Pga. hyppig forekommende komorbiditet i form av underliggende leversykdom er mange pasienter ikke tilgjengelig for overnevnte behandlingsregimer. Således er det et stort behov for flere behandlingsalternativer. Det

	skal også nevnes at TKI har dels plagsomme bivirkninger, slik at alternative behandlingsregimer med bedre toksisitetsprofil vil være ønskelig. -Dersom metoden godkjennes for bruk i denne pasientgruppen vil den mest sannsynlig komme inn som <u>et alternativ til</u> kombinasjonsbehandling med Atezo. -Bev. (eller TKI) i 1. linje hos pasienter med kontraindikasjoner eller dårlig toleranse for for Bevacizumab eller TKI.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vel 300 pasienter får påvist HCC i Norge per år. Lokalbehandling i form av kirurgi, ablasjon, TACE mm vil være førstevalg der det er mulig. Pga. hyppig forekommende komorbiditet i form av underliggende leversykdom er det dessverre svært mange pasienter som ikke er tilgjengelig for verken lokalbehandling eller systemisk tumorrettet behandling. Forventet antall pasienter aktuelle for behandling er derfor mest sannsynlig < 100/år.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Undertegnede har sendt tilnærmet identisk innspill ifm ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom i september 2022. Resultatene for disse metodene baserer seg på samme studie, The HIMALAYA trial og bør vurderes i sammenheng.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Avd. for kreftbehandling og medisinsk fysikk	Inger Marie Løes, Overlege PhD

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_040

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen (kommer snart)

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 1.5.2018 NEI ☐

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

Plassert 1.5.2018, ingen endring

Saksnummer 071-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_041 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har ikke MT i USA eller Europa. Under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Kapsel.
- Selperkatinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller.
- Kreft i skjoldbruskkjertel er en sjelden kreftform.
- I 2021 ble det diagnostisert 527 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Halvparten av de som rammes er under 50 år.
- Dagens behandling: Kirurgisk behandling er ofte indisert ved avansert eller metastatisk sykdom. Ved systemisk behandling brukes radiojod som førstevalg. Cytostatika og annen medikamentell behandling vurderes når det foreligger radiojodresistens.
- Virkestoffet er tidligere metodevurdert for skjoldbruskkjertelkreft og lungekreft, men ikke innført. Se indikasjon lungekreft: [ID2020_076](#). Indikasjon skjoldbruskkjertelkreft: [ID2020_077](#) og [ID2020_099](#).
- Identifisert to kliniske studier som er estimert avsluttet i nov. 2023 og mars 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.



Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har ikke MT i USA eller Europa, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX22

Virkestoffnavn:
selperkatinib

Handelsnavn:
Retsevmo

Legemiddelform:
Kapsel

MT-søker/innehaver:
Eli Lilly

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
skjoldbruskkjertelkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i skjoldbruskkjertelen er en sjelden kreftform. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. I 2021 ble det diagnostisert 527 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge (2). Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, i 2021 var det 364 kvinner og 163 menn som fikk diagnosen. Halvparten av de som rammes er under 50 år.

Papillært tyroideakarsinom (PTC) er den vanligste typen differensiert skjoldbruskkjertelkreft og forekommer i opptil 85% av tilfellene. RET-fusjoner har vært påvist hos 25-30% av spontane tilfeller av PTC. (3)

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2017. (4)

Kirurgisk behandling er ofte indisert ved avansert eller metastatisk sykdom. Ved systemisk behandling brukes radiojod som førstevalg. Cytostatika og annen medikamentell behandling vurderes når det foreligger radiojodresistens. Tradisjonelle cellegiftbehandlinger har liten effekt ved differensierte tyroideakarsinomer. (4) I 2019 ble tyrosinkinasehemmeren Lenvima besluttet innført for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende kreft i skjoldbruskkjertelen som ikke responderer på strålebehandling (5).

Virkningsmekanisme

Selpercatinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI), et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne kreftformer. Selpercatinib blokkerer flere isoformer av RET-proteinet, både muterte former og villtype-RET, i tillegg til VEGFR1, VEGFR3 og FGFR1, -2 og -3 (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av voksne med:

- avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.
- avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Retsevmo som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC).

Mulig indikasjon

Til førstelinjebehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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 åpen, ikke-randomisert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra 12 år med avanserte solide svulster, inkludert RET-fusjonspositive solide svulster, MTC og andre svulster med RET-aktivering (N=989)	Selperkatinib	Ingen	Fase I: Maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt Fase II dose (RP2D) Fase II: Primært utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR) Viktige sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT03157128 , LIBRETTO-001 Fase I/II	Pågående Estimert avsluttet november 2023
Pediatriiske pasienter med avanserte solide eller primære tumorer i sentralnervesystemet med RET-forandringer (N=100)	Selperkatinib	Ingen	Fase I: Sikkerhet, anbefalt fase II dose (MTD) Fase II: ORR	NCT03899792 LIBRETTO-121 Fase I/II	Pågående Estimeres avsluttet mars 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Samme metode er vurdert for andre indikasjoner: se Nye metoder ID2020_077 Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se Nye metoder ID2022_118; ID2022_103 Andre metoder er bestilt til vurdering for lignende indikasjon: se Nye metoder ID2021_135 (kaboantinib)
Metodevarsel	

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 23-26 January 2023. EMA/CHMP/953395/2023 Human Medicines Division. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022..
3. Rhoden KJ, Johnson C, Brandao G, Howe JG, Smith BR, Tallini G. Realtime quantitative rt-pcr identifies distinct c-ret, Ret/Ptc1 and Ret/Ptc3 expression patterns in papillary thyroid carcinoma. Lab Invest (2004) 84(12):1557–70.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med thyroideakreft. Sist faglig oppdatert 30.06.2017. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/thyroideakreft-handlingsprogram#genetikk-og-arv>
5. NyeMetoder. Lenvatinib (Lenvima) ID-nummer ID2017_058, ID2018_073. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima>
6. Statens legemiddelverk. Retsevmo preparatomtale. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_041

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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 01.10.2020 NEI ☐

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

Saksnummer 072-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_042 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA.
- Legemiddelform: Kapsel.
- Selperkatinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller.
- RET-reseptortyrosinkinase forekommer på overflaten til flere ulike vevstyper og bidrar under normale omstendigheter til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering bidrar til kreftutvikling og er rapportert i flere ulike krefttyper.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Dagens behandling: Oftest palliativ og/eller livsforlengende siktemål. Generelt anses ikke kurasjon mulig. Behandling avhenger av mange faktorer; kirurgi, kjemoterapi, hormonbehandling, immunterapi og stråleterapi er aktuelle behandlingsmodaliteter.
- Virkestoffet er tidligere metodevurdert til andre indikasjoner, men ikke innført. Se f.eks. [ID2020_076](#) (ikke-småcellet lungekreft), [ID2020_077](#) (skjoldbruskkjertelkreft) og [ID2020_099](#) (skjoldbruskkjertelkreft).
- Identifisert en klinisk studie som er estimert avsluttet i nov. 2023.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk onkologisk forening: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne pasienter med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud.

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA)(1). Metoden er godkjent i USA av Food and Drug Administration (FDA)(2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX22

Virkestoffnavn:
selperkatinib

Handelsnavn:
Retsevmo

Legemiddelform:
Kapsel

MT-søker/innehaver:
Eli Lilly

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

RET-reseptortyrosinkinase forekommer på overflaten til flere ulike vevstyper. Under normale omstendigheter bidrar RET-reseptortyrosinkinase til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese. Unormal RET-aktivering er rapportert i flere ulike krefttyper, inkludert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), endokrine svulster som skjoldbruskkjertelkreft, spitzoide tumorer og spitzoid melanom, kronisk myelogen leukemi, kolorektalkreft og brystkreft. (3)

Metoden er aktuell for voksne pasienter med avanserte eller metastatiske kreftsvulster med unormal RET-aktivering og som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud. Det er usikkert hvor mange norske pasienter dette gjelder.

Dagens behandling

Behandling av avanserte eller metastatiske kreftsvulster har oftest et palliativt og/eller livsforlengende siktemål, da det generelt anses at kurasjon ikke er mulig. Behandling avhenger av mange faktorer, som tumortype, pasientens almenntilstand, prognose, osv. Kirurgi, kjemoterapi, hormonbehandling, immunterapi, og stråleterapi er aktuelle behandlingsmodaliteter. For flere av krefttypene som kan være aktuelle for metoden foreligger det nasjonale behandlingsretningslinjer.

Virkningsmekanisme

Selperkatinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI), et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne kreftformer. Selpercatinib blokkerer flere isoformer av RET-proteinet, både muterte former og villtype-RET, i tillegg til VEGFR1, VEGFR3 og FGFR1, -2 og -3 (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av voksne med:

- avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.
- avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

Retsevmo som monoterapi er indisert til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC). (4)

Mulig indikasjon

Til behandling av voksne pasienter med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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 åpen, ikke-randomisert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra 12 år med avanserte solide svulster, inkludert RET-fusjonspositive solide svulster, MTC og andre svulster med RET-aktivering (N=989)	Selpercatinib (administrert oralt)	Ingen	Fase I: Maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt Fase II dose (RP2D) Fase II: Primært utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR) Viktige sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT03157128 , LIBRETTO-001 Fase I/II	Pågående Estimert avsluttet November 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	-Metoden er nasjonalt vurdert til andre indikasjoner (se Nye metoder ID2020_076, ID2020_077 og ID2020_099) -Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for andre indikasjoner (se Nye metoder ID2022_103 og ID2022_118)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 23-26 January 2023. EMA/CHMP/953395/2023 Human Medicines Division. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf
2. FDA approves selpercatinib for locally advanced or metastatic RET-positive solid tumors. FDA U.S. Food & Drug Administration. [Lest 21.02.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-locally-advanced-or-metastatic-ret-fusion-positive-solid-tumors>
3. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1209-1221.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale – Retsevmo. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/retsevmo-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_042: Tittel: Selperkatinib (Retsevmo) - Indikasjon VII	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling Innspillet gjelder metodevarsel for tumoragnostisk indikasjon for selperkatinib (Retsevmo) for RET fusjons-positive svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller for pasienter som ikke har et adekvat behandlingstilbud, uavhengig av primærdiagnosen. Tidligere gitt behandling vil altså variere mye over gruppene som er aktuelle kandidater, siden alle pasienter med solide svulster er aktuelle. De fleste data på behandlingseffekt foreligger for ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor data fra 2022 viser objektiv responsrate (ORR) på 84% hos behandlingsnaive, og 61% hos pasienter som har fått platinumbasert kjemoterapi, og med progresjonsfri overlevelse (PFS) på hhv 22 og 25 måneder (Drilon et al. 2022, doi 10.1200/JCO.22.00393). Preliminære data for tumor-agnostisk indikasjon(n=45) tyder på ORR rundt 44% (Subbiah et al. 2023, doi 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3094) Komparator For pasienter <u>uten behandlingsmuligheter</u> er ORR på 44% og komplett respons (CR) rundt 5% <u>svært mye mer</u> enn forventet sannsynlighet for tumorregress uten

	behandling, ORR for placebo ligger rundt 1% og CR 0.1% (Sachdev et al. 2023, doi 10.1016/j.eclinm.2022.101753), dvs 40-50 ganger høyere sannsynlighet for respons enn placebo. For pasienter med andre behandlingsmuligheter er ORR på 44% sannsynlig over forventet ORR, som på tvers av tumortyper ved <u>ny behandling for regulatorisk godkjenning</u> ligger rundt 15-40% (Oda et al 2022, doi 10.1186/s12885-022-09383-w, Emerson et al 2019, doi 10.1001/jamainternmed.2019.0583, van der Welden et al 2019, https://www.nature.com/articles/s41586-019-1600-x/tables/5). ORR på 44% er i samme størrelse som KEYNOTE-177-studien som ligger til grunn for Nye metoders godkjenning av pembrolizumab til MSI high tykktarmskreftpasienter (ID2020_078), hvor 43,8% hadde respons i pembrolizumab-gruppa og 35% i kjemoterapi-gruppa.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Klinisk behov Det er et klart behov for ytterligere behandling for kreftpasienter med avansert sykdom som enten progredierer på behandling eller som ikke har andre alternativer, eller som ikke har andre behandlingsalternativer. Behandlingen vil komme i tillegg til etablert behandling for pasientgrupper hvor det allerede foreligger behandlingsmuligheter, og som behandlingstilbud for pasienter hvor det foreligger lite/ingen offentlig godkjent behandling. Sentral rolle opp mot dagens alternativer Ca 0,35% av alle solide svulster er RET fusjon-positive (Parimi et al. 2023, PMID 36690680). Ca 1,1% av NSCLC adenocarcinom er RET fusjon-positive (allerede godkjent markedsføringstillatelse, ikke godkjent av Nyemetoder se ID2020_076), og ca 9,1% av papillær thyroideacancer. For kreft som ikke er NSCLC og ikke er thyroideakreft er

	prevalensen av RET fusjon-positivitet 0,14% (Parimi et al. 2023). Tall fra Parimi et al. samsvarer med norske tall fra nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk, InPreD, hvor prevalensen av funksjonelle RET-fusjoner per april 2023 ligger rundt 0,5% (n=595). Siden det vil være få pasienter som vil være aktuelle for behandlingen i Norge, gitt lav prevalens, vil behandlingen <u>ikke være sentral for et stort antall kreftpasienter, men vil være av stor betydning for de som har RET-fusjon.</u>
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Dersom man anslår at alle 11.000 nordmenn som dør per år av kreft er aktuelle for diagnostikk for RET-positivitet og evt behandling vil dette bety i underkant av 40 pasienter årlig. Dette tallet representerer en sannsynlig øvre skranke for pasientpopulasjonen. Det reelle tallet vil være lavere da systemisk behandling ikke vil være aktuelt for alle (alder, komorbiditet, sykdomsfase, allerede eksisterende behandling), <u>en rimelig gjetning er at ca 20 pasienter vil være aktuelle for denne behandlingen årlig</u>, og dette inkluderer lungekreft og thyreoideakreft.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Selperkatib er godkjent for spesifiserte diagnoser av EMA (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo) og tumor-agnostisk av FDA (https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selpercatinib-locally-advanced-or-metastatic-ret-fusion-positive-solid-tumors) Behandlingen er avhengig av at det påvises RET-fusjon vha genanalyser. <u>Det offentlige helsevesenet har investert mye i slik diagnostikk</u>, og dette har vært et satsningsområde i Norge, bl.a som vist i <u>nasjonal strategi for persontilpasset medisin 2023-2030</u>. Slik gendiagnostikk er etablert ved de fleste store sykehus i Norge ved genpanelsanalyse, og er tilgjengelig for alle sykehus gjennom nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk InPreD.

	Det foreligger metodevurdering for NSCLC og thyroideakreft fra tidligere, dersom det vurderes å innføre selperkatinib for tumor-agnostisk indikasjon må NSCLC og thyroideakreft naturlig nok inkluderes, siden det her foreligger best dokumentasjon og størst behandlingseffekt. Se id ID2020_076, ID2020_077, og ID2020_099.
--	--

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Fagmedisinsk forening</u>	<u>Navn, stilling og arbeidsplass</u>
Norsk onkologisk forening	Åsmund Flobak, lege ved Kreftklinikken ved St Olavs hospital, førsteamanuensis ved NTNU På vegne av faggruppe for presisjonsmedisin under norsk onkologisk forening

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_042

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.).

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Ønsker metodevurdering, relevant for flere handlingsprogram.

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 01.10.2020 NEI ☐

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

Saksnummer 073-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_043 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Denne metoden er en indikasjonsutvidelse for legemidlet.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett
- Mastocytose karakteriseres av en sykkelig overvekst og opphopning av mastceller i ett eller flere organer.
- Avapritinib er en proteinkinasehemmer som hemmer vekst og ukontrollert aktivering av mastocytter.
- Pasientgrunnlaget: Systemisk mastocytose er en sjelden tilstand. I Norge er antagelig færre enn 500 pasienter rammet, og sykdommen forekommer nesten ikke hos barn.
- Det er identifisert en avsluttet fase II-studie mot placebo som det foreligger resultater ifra.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for to andre indikasjoner av legemidlet: Se ID2020_002 (GIST) og ID2021_119 (avansert systemisk mastocytose). Metodevurderingen foreligger på nåværende tidspunkt ikke for noen av disse.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: 2 innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX18

Virkestoffnavn: avapritinib

Handelsnavn: Ayvakyt

Legemiddelform: tablett

MT-søker/innehaver:
Blueprint Medicines B.V. (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Mastocytose karakteriseres av en sykkelig overvekst og opphopning av mastceller i ett eller flere organer. Mastceller (mastocytter) er en type hvite blodceller som dannes i benmargen, som produserer inflammatoriske mediatorer og er involvert i immunreaksjoner. Overproduksjonen av inflammatoriske mediatorer ved systemisk mastocytose kan gi et stort spekter av symptomer ulike steder i kroppen. Kutan mastocytose påvirker kun huden, til forskjell fra systemisk mastocytose. Indolent systemisk mastocytose utgjør 80 – 90 % av systemisk mastocytose-tilfellene og kan gi alvorlige plager og betydelig redusert livskvalitet, men påvirker ikke overlevelse slik som avanserte former for systemisk mastocytose som aggressiv systemisk mastocytose og mastcelleleukemi. (3)

Systemisk mastocytose er en sjelden tilstand. I Norge er antagelig færre enn 500 pasienter rammet, og sykdommen forekommer nesten ikke hos barn (4).

Dagens behandling

Det finnes ikke kurativ behandling per i dag, kun symptomreduserende behandling. Aktuell behandling er antihistaminer, mastcellestabilisator (natriumkromoglikat), leukotrienantagonister, benzodiazepiner og kortikosteroider (4).

Virkningsmekanisme	Avapritinib er en proteinkinasehemmer som binder til og hemmer aktiviteten til mutante former av platederivert vekstfaktor-reseptor α samt c-KIT tyrosinkinase, og hemmer dermed vekst og ukontrollert aktivering av mastocytter. (5)
Tidligere godkjent indikasjon	- Monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon. - Monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling (5)
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med indolent systemisk mastocytose (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 ☒ Det er ikke vurdert 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 randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år med indolent systemisk mastocytose med moderate til alvorlige symptomer n = 251	Avapritinib	Placebo	Gjennomsnittlig endring i total symptomskår målt ved ISM-SAF (evalueringskjema for ISM-symptomer) etter 6 måneder	NCT03731260 BLU-285-2203 PIONEER Fase II	Avsluttet Resultater

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er bestilt til vurdering av andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2020_002 (GIST) og ID2021_119 (avansert systemisk mastocytose)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B.V. Innspillsskjema til metodevarsel. Innsendt 16.04.2023.
2. European Medicines Agency. EU/3/18/2074: Orphan designation for the treatment of mastocytose. Tilgjengelig fra: [EU/3/18/2074 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
3. Senter for sjeldne diagnoser. Oslo universitetssykehus. Systemisk mastocytose. Lest 17.02.2023. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/senter-for-sjeldne-diagnoser/diagnoseinformasjon-fra-senter-for-sjeldne-diagnoser/systemisk-mastocytose>
4. Norsk elektronisk legehåndbok. Mastocytosesykdommer. Lest 17.02.2023. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/sjeldne-tilstander/alle-diagnoser/m/mastcellesykdommer>
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Ayvakyt. Tilgjengelig fra: [AYVAKYT, INN-avapritinib \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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



Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_043 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Etablert behandling for pasientgruppen er symptomatisk med antihistaminer, mastcellestabilisator (natriumkromoglikat), leukotrienantagonister, benzodiazepiner og kortikosteroider. - Den nye metoden anses som kausal behandling. Det finnes ingen aktuell komparator for denne pasientgruppen.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja - Metoden vil komme i tillegg til dagens etablerte behandling. - Hos pasienter som ikke oppnår adekvat effekt med dagens etablerte behandling, bør den foreslåtte metoden tilbys som tilleggsbehandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- Basert på statistikk fra internasjonal litteratur, kan man forvente at det finnes omtrent 400-500 individer med systemisk mastocytose i Norge. Omtrent 80% av disse har indolent systemisk mastocytose. Sykdomsbildet og symptomintensiteten er svært heterogent og det er vanskelig å anslå hvor mange som vil være aktuelle for den nye metoden.

[Skriv her]

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	- Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på en fase II-studie og det er sparsomt med kjennskap til langtidseffekten av metoden.
--	---

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus	Blodsykdommer	Daniel Baffoe



Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_043	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	H-1 og H2- antagonister, Leukotriener Natriumkromoglikat, som dessverre er vanskelig å få (anbefalt av amerikanske og svenske guidelines) Metodevurdering: ID2023_043 Det er nødvendig at avapritinib i denne pasientgruppen undersøkes mot placebo Det pågår placebokontrollert studie der metabolitt-hemmende behandling sammenlignes mot lav dose avapritinib. Jeg er PI for denne studien i Norge
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er utvilsomt behov for sykdomsmodifiserende behandling for de dårligste pasientene med indolent systemisk mastocytose. Medikamentet vil komme i tillegg til metabolitt hemmende behandling. Håpet er at denne skal kunne reduseres, ev. seponeres.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det bør være ca. 500 pasienter med SM (systemisk mastocytose) i Norge, ca. 80% har indolent SM (ISM) og av disse aller dårligste der etter er aktuelt anslår jeg det er ca. 40%, dvs. 160 i Norge (mange er fortsatt udiagnostisert)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Meget effektivt medikament, men det er behov for studieresultater over tid før dette bør bli allment tilgjengelig

[Skriv her]

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Oslo Universitetssykehus	Farmakologisk avdeling	Ingunn Dybedal, MD, PhD, Overlege og forsker

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_043 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ 1 Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? 2 Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	1. Indolent mastocytose behandles per i dag med symptomlindrende medikament for mastcelleaktiveringssymptom. Dette er i hovedsak antihistaminer, antihistaminergeresyresekresjonshemmere, protonpumpehemmere, leukotrien-antagonister, kromoglikat og evt steroider. Disse gies med økende antall kombinasjoner ved manglende god symptomlindring. Valg av medikament/kombinasjoner avhenger av symptombildet til pasienten, hvilke symptom som dominerer. 2. Jeg ser ikke nødvendigvis et spesifikt medikament som avapritinib rettmessig kan sammenliknes med da det alternativet medikamentet per nå ikke er tilgjengelig for pasienter.
Plass i norsk klinisk praksis 1. Er det klinisk behov for metoden? 2. Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	1. En betydelig andel av pasienter med indolent systemisk mastocytose har ikke adekvat symptomlindring med dagens alternativ. Det er behov for medikament med som bidrar bedre til dette. Høy symptombyrde hos pasient medfører funksjonsnedsettelse og perioder med sykemeldinger, i noen tilfelle langtidssykemelding og uføretrygd. Populasjonen med indolent systemisk mastocytose inkluderer mange i yrkesaktiv alder og har i utgangspunktet en forventet levetid tilsvarende øvrig alderssammenliknet befolkning og er således ikke av ubetydelig samfunnskonsekvens. 2. Det nye medikamentet, Avapritinib, vil nok utifra hva studier har hatt som inklusjonskriterie ha indikasjon som tillegg medikasjon dersom ikke adekvat lindring på minst to forutgående symptomlindrende medikament samt da en vedvarende moderat til alvorlig symptombyrde hos pasienter med indolent systemisk mastocytose. Av publiserte studie som foreligger ser effekten ut til å være svært god som symptomlindring men at det også har vært en bivirkningsprofil å ta hensyn til. Dette også med hensyn til

	publisert studie på indikasjon avansert systemisk mastocytose og bivirkningsprofil.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Tilhørende Helse bergen er det ca 30 pasienter med diagnose matocytose/systemisk mastocytose, undersøkt ved journalgjennomgang i 2020. Dette er sannsynlig en underestimert da en dansk studie har funnet en mulig insidens på 0,85 pr 100 000 per år. Det foregår registerstudie for å forsøke å få oversikt over antall registrert nasjonalt. Samt mer årvåkenhet med hensyn på diagnose og utredning om foreligger systemisk mastocytose slik at flere kan få den rette symptomlindring og rett behandling utifra undergruppe av mastocytose. Av nevnte antall vil jeg tenke at ca 10% vil kunne være kandidat for forsøksvis Avapritinib for bedre symptomlindring.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	For tiden er det studie med en ny utarbeidet KIT hemmer fra samme selskap som har produsert avapritinib med håp om god effekt og mindre bivirkningsprofil.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Haraldsplass sykehus	Medisinsk avdeling	Silje Johansen (Overlege/hematolog)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_043

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 01.04.2020 NEI ☐

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

Ingen endring i finansierung

Saksnummer 074-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_044 Vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi. (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.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelform: mikstur
- Duchenne muskeldystrofi (DMD) er en alvorlig, sjelden og progressiv muskelsykdom som nesten bare rammer gutter. Sykdommen skyldes en feil i muskelcellene, som fører til gradvis tap av muskelfunksjon. DMD skyldes en mutasjon i dystrofingenet som sitter på X-kromosomet.
- I Norge regner vi med at det finnes godt over 100 gutter og menn med DMD. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling mot DMD.
- Vamorolone er en ny type antiinflammatorisk legemiddel som virker ved å blokkere en signalvei (NF-kB-signalveien), som er kjent for å være assosiert med DMD symptomer.
- Det er identifisert en fase II-studie som et foreligger resultater ifra.
- Det er gjennomført en metodevurdering av et annet legemiddel til den samme indikasjonen, se ID2019_062 (Translarna).
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet vurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi

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 legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1-3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: ikke angitt

Virkestoffnavn: vamorolone

Handelsnavn: -

Legemiddelform:
mikstur, suspensjon

MT-søker/innehaver:
Santhera Pharmaceuticals
GmbH (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Duchenne muskeldystrofi (DMD) er en alvorlig, sjelden og progressiv muskelsykdom som nesten bare rammer gutter. Sykdommen skyldes en feil i muskelcellene, som fører til gradvis tap av muskelfunksjon. DMD skyldes en mutasjon i dystrofingenet (DMD-genet) som sitter på X-kromosomet. Derfor rammes nesten bare gutter. Mutasjonen fører til manglende produksjon av proteinet dystrofin som er nødvendig i oppbyggingen av muskelceller. Det gjør at muskelcellene ødelegges over tid, og dette fører til redusert gangfunksjon. Guttene får økende vanskeligheter med å løpe, hoppe, gå opp og ned trapper og bevege seg i ulendt terreng. Etter hvert som gangfunksjonen blir redusert vil det bli behov for rullestol. I tenårene opptrer respirasjonsproblemer og hjertesvikt (4).

Antatt forekomst av DMD er cirka 1 per 5 000 levende fødte gutter. I Norge regner vi med at det finnes godt over 100 gutter og menn med DMD (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling mot DMD. Regelmessig behandling og veiledning hos fysioterapeut er viktig. Behandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazakort) kan forlenge gående fase og dermed bremse sykdomsutviklingen, men er dessverre beheftet med plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger for mange av pasientene. Behandling med hjertemedisin anbefales nå satt inn før symptomer på hjerteproblematikk melder seg, og hostehjelpemidler, slimmobiliserende fysioterapi og pustehjelpemidler må introduseres i rett tid (4).

Virkningsmekanisme	Vamorolone er en ny type antiinflammatorisk legemiddel som virker ved å blokkere NF-kB-signalveien, som er kjent for å være assosiert med DMD symptomer (5).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) (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 ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Gutter (4-7 år) med DMD som er i stand til å gå og stå selvstendig uten hjelpemidler n = 121	Vamorolone - 2,0 mg/kg/dag - 6,0 mg/kg/dag	Prednisolon, 0,75 mg/kg/dag i 24 uker, etterfulgt av vamorolone (2,0 eller 6,0 mg/kg/dag) i 20 uker <i>Eller</i> Placebo i 24 uker, etterfulgt av vamorolone (2,0 eller 6,0 mg/kg/dag) i 20 uker	Endring i Time to Stand Test (TTSTAND) i forhold til baseline	NCT03439670 Fase IIb VBP15-004-studie	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_062 (Translarna).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 07-10 November 2022, European Medicines Agency. [oppdatert 07. november 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-7-10-november-2022_en.pdf
- (2) FDA Sets Fall Date for Approval Decision on Vamorolone for DMD, Muscular Dystrophy NEWS TODAY. [oppdatert 10. januar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://musculardystrophynews.com/news/fda-sets-fall-date-approval-decision-vamorolone-dmd/>
- (3) EU/3/14/1309: Orphan designation for the treatment of Duchenne muscular dystrophy, European Medicines Agency. [september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1309>
- (4) Duchenne muskeldystrofi (DMD), Helse Norge. [oppdatert 15. desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/duchenne-muskeldystrofi/#:~:text=Duchenne%20muskeldystrofi%20er%20en%20alvorlig,til%20gradvis%20tap%20av%20muskelfunksjon.>
- (5) Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy, NIHR Innovation Observatory. [publisert 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/vamorolone-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
----------	--------------------------------

17.03.2023	Laget metodevarsel*
------------	---------------------

19.04.2023	Oppdatert metodevarsel
------------	------------------------

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

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_044	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Oral steroider: Deflazocort eller Prednisolone. I Norge, foretrekker vi Deflazocort (calcort) overfor prednisolone
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja - Steroider er forbundet med alvorlige bivirkninger. Vamorolone skal være et alternativ til steroider; samme eller bedre effekt med mindre bivirkninger
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter med Duchenne Muskel Dystrofi. Ca 80 pasienter
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Andre alterantive behandling under utvikling, som mikrodystrophin genterapi
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS-Rikshospitalet	Barneavdeling, Nevrofag	Sean Wallace, Overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_044

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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, finansiering hos RHF-ene

Saksnummer 075-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_044 Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et eksisterende virkestoff med søknad om ny MT.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Legemidlet har MT i USA for denne indikasjonen.
- Legemiddelform: depotinjeksjonsvæske
- HIV-infeksjon er en kronisk, livslang infeksjon forårsaket av human immunodeficiency virus (HIV) eller menneskelig immunsviktvirus.
- Totalt lever om lag 4 500 med diagnosen i Norge i dag. Antallet tilfeller er synkende.
- Aktuell metode er en form for forebyggende behandling, preeksponeringsprofylakse (PrEP).
- Pasientgrunnlaget: Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert to randomisert studier, en fase IIb/III- og en fase III-studie, som det foreligger resultater fra.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for virkestoffet i metoden til en annen indikasjon, se ID2020_012 (Kabotegravir (Vocabria) til behandling av HIV-infeksjon.)
- Det er gitt oppdrag om en metodevurdering for et annet virkestoff til en tilsvarende indikasjon, ID2017_101 (Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada)) Metodevurderingen foreligger ikke.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra firma

- GSK som er produsent av legemiddelet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Cabotegravir for preeksponeringsprofilakse av HIV-1-infeksjon

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et eksisterende virkestoff med søknad om ny MT. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU for gjeldende indikasjon, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden har MT i USA for gjeldende indikasjon (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: J05AJ04 Virkestoffnavn: cabotegravir Handelsnavn: - Legemiddelform: depotinjeksjonsvæske, suspensjon MT-søker/innehaver: ViiV Healthcare B.V. (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-infeksjon er en kronisk, livslang infeksjon forårsaket av human immunodeficiency virus (HIV) eller menneskelig immunsviktvirus. HIV kan smitte ved seksuell kontakt, gjennom blod og fra mor til barn. Symptomer ved primærinfeksjon er ofte feber, betennelse i svelget, lymfeknutesvulst, utslett og muskel- og leddsmarter. Ubehandlet kan HIV-infeksjon gå over i AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome, ervervet immunsviktsyndrom), der kliniske komplikasjoner er preget av betydelig immunsvikt med alvorlige opportunistiske infeksjoner.

Ifølge statistikk av FHI ble det meldt 102 HIV-tilfeller (rate 1.9/100 000) i 2021 i Norge. Antall tilfeller er synkende i Norge. Som også beskrevet i årsrapporten publisert av FHI antas det at tidlig diagnostikk, raskest mulig oppstart med antiretroviral behandling og tilbud om forebyggende medikamentell behandling (PrEP) til spesielt risikoutsatte, er den viktigste årsaken til nedgangen i hivtallene. Koronatiltakene med reiserestriksjoner, nedstengning av uteliv og sosial distansering har trolig bidratt til ytterligere nedgang etter 2019. Av de 102 tilfellene meldt i 2021 var det 64 menn og 38 kvinner. Totalt lever om lag 4 500 med diagnosen i Norge i dag (3).

Aktuell metode er en form for PrEP. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Tidlig diagnostikk, raskest mulig oppstart med antiretroviral behandling av pasienter med hivinfeksjon og tilbud om forebyggende medikamentell behandling (PrEP) til spesielt risikoutsatte er de viktigste forebyggende tiltakene. Kondombruk er det viktigste primærforebyggende tiltaket av HIV (3).

I Norge er PrEP i form av Truvada (emtricitabin/ tenofovir DF) tatt i bruk i gruppene som har høyest risiko for å bli smittet med hiv (4).

PrEP kan brukes på to forskjellige måter:

- 1) Kontinuerlig – 1 tablett hver dag
- 2) Intermitterende – tabletter før og etter planlagt sex.

Virkningsmekanisme

HIV integrasehemmer

Tidligere godkjent indikasjon

Vocabria-injeksjon, i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i NNRTI- og INI-gruppen.

Mulig indikasjon

Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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. Begge studiene oppsummert under er RCT-er (RCT: randomisert, kontrollert studie) med firedobbelblindning.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
HIV-uinfiserte ciskjønnede menn og transkjønnede kvinner som har sex med menn (MSM og TGW). (n= 4570)	Steg 1: Daglig oralt cabotegavir (30mg) og Truvada (TDF/FTC)-placebo i 5 uker Steg 2: Cabotegavir 3ml (600mg) intramuskulær injeksjon på to tidspunkter med 4 uker imellom og deretter hver 8. uke. Deltagerne fikk også daglig TDF/FTC-placebo.	Steg 1: Daglig TDF/FTC og oralt cabotegavir-placebo i 5 uker. Steg 2: Daglig TDF/FTC (300mg/200mg) og cabotegavir-placebo intramuskulær injeksjon på to tidspunkter med 4 uker imellom og deretter hver 8. uke.	Antall tilfeller av HIV-infeksjon	NCT02720094 , Fase IIb/III Non-inferiority-studie	Resultater foreligger her
Preeksoneringsprofylakse for HIV-uinfiserte kvinner (n= 3200)	Steg 1: Daglig oralt cabotegavir (30mg) og Truvada (TDF/FTC)-placebo i 5 uker Steg 2: Cabotegavir 3ml (600mg) intramuskulær injeksjon på to tidspunkter med 4 uker imellom og deretter hver 8. uke. Deltagerne fikk også daglig TDF/FTC-placebo.	Steg 1: Daglig TDF/FTC og oralt cabotegavir-placebo i 5 uker. Steg 2: Daglig TDF/FTC (300mg/200mg) og cabotegavir-placebo intramuskulær injeksjon på to tidspunkter med 4 uker imellom og deretter hver 8. uke.	Antall tilfeller av HIV-infeksjon	NCT03164564 , Fase III Superiority-studie	Resultater foreligger her

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2020_012. - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2017_101.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (se NyeMetoder ID2017_101).

4. Referanser

- (1) European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Draft agenda for the meeting on 07-10 November 2022. 2022. Draft agenda for the meeting on 07-10 November 2022 EMA/CHMP/816076/2022.
- (2) U.S. Food & Drug Administration. FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention [updated 20/12/2021; cited 21/02/2023]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>
- (3) Folkehelseinstituttet. Årsrapport 2021 for hiv-infeksjon, gonorré og syfilis. 2022.
- (4) Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv, Pre-eksposisjonsprofylakse (PrEP) [cited 21/02/2023]. Available from: <https://www.hivfag.no/smitte-pep>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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*:	ID2023_045
Metodens tittel:	Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lea Gjønnes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GlaxoSmithKline AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	lea.x.gjønnes@gsk.com / 975 777 73

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Viser til metodevarsel for Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon (prep) og agendapunkt på møte i Bestillerforum 24.04.23. Cabotegravir representerer et nytt behandlingsprinsipp i forebygging av hiv med injeksjoner administrert annenhver måned. I følge UNAIDS' siste estimer ble om lag 1,5 millioner mennesker smittet med hiv på verdensbasis i 2021, og 860 000 av disse, hvorav mange kvinner og barn, lever i Afrika sør for Sahara. Cabotegravir til prep ble i utgangspunktet primært utviklet for land der prep-tablettbehandling er særskilt utfordrende, f eks fattige land der administrasjon av tabletter og/eller etterlevelse er vanskeligere å sikre/kontrollere. For å bidra til at flere kan få tilgang til

denne hivforebyggende medisinen der behovet er størst, har ViiV inngått avtaler om å utlisensiere patentet på cabotegravir til prep til generikaprodusenter tidlig i legemiddelets livssyklus slik at de kan produsere og selge legemiddelet til generiske priser i 90 lav- og mellominntektsland.

Vi har forsøkt å kartlegge hvilken populasjon som kan være aktuell for dette i Norge. Vi har fått tilbakemeldinger fra fagmiljø på at det er vanskelig å identifisere en definert populasjon som det vil være aktuelt for, men at det kan være et tilbud til de få som har en eller annen form for problemer med å ta tabletter, evt til pasienter med nyresvikt som ikke kan bruke TDF. Anslaget på andel prep-brukere som kan ha behov for dette ble estimert til ca 0,5 %. Vi antar at mulige årsaker til problemer med å ta tabletter kan være medisinske årsaker som f eks svelgevansker, stor utfordring med daglig tablettbehandling eller pasienter som opplever sterk stigma.

Basert på tilbakemeldingene fra fagmiljøet anser vi populasjonen som vil være aktuell for dette i Norge som svært liten (0,5 % av de som til nå har blitt behandlet med prep over flere år utgjør ca 12 personer) og at det derfor ikke er hensiktsmessig å belaste NyeMetoder-systemet med en metodevurdering av dette. Som produsent av cabotegravir til prep går vi gjerne i dialog med NyeMetoder om en hensiktsmessig prosess og definisjon av populasjon for å tilgjengeliggjøre dette til de som har behov for det. Her vil ytterligere innspill fra fagmiljø være nyttig.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: GSK er produsent av legemiddelet og har følgelig økonomiske interesser i saken.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_045 Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Emtricitabin-tenofoviridisoproxil 200mg/245 mg tablett, enten 1: Kontinuerlig 1 tablett daglig, eller 2: Intermitterende/ved behov etter skjema Begge administrasjonsmåtene kan være komparator. ID2017_101
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Behovet for metoden er usikker da metoden er betydelig mer ressurskrevende og kostbar enn eksisterende metode og den eksisterende metoden allerede oppfyller det kliniske behovet. - Metoden kan være aktuell som tillegg til dagens behandling hos personer som ikke klarer fysisk å svelge PrEP-tabletter -Metoden vil trolig ikke få en sentral rolle, men i høyden være aktuell for enkeltpersoner
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Personer med indikasjon for PrEP som ikke klarer å svelge tabletter: ca 10 av 2000, men svært usikkert estimat.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	- Injeksjon av cabotegravir må gjøres av helsepersonell. Personellkostnader må derfor regnes med i totalkostnaden for metoden. - Risiko for resistensutvikling mot hiv-legemiddelgruppen integrasehemmere er vanskelig å anslå, men skaper usikkerhet rundt metoden
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill: Dato 28.03.2023

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Medisinsk klinikk - Infeksjonsseksjonen	Alexander Leiva, Overlege, Spesialist i infeksjonsmedisin

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_045

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 01.04.2020 NEI ☐

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

Ny indikasjon ingen endring i finansiering.

Saksnummer: 076-23

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30.03.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken gjelder ID2022_073 som har følgende bestilling fra Bestillerforum 20.06.2022:

“En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS”.

Relevant konkurransegrunnlag i Åpen anbudskonkurranse LIS 2207c for dette produktet er endret siden bestillingstidspunktet, og det foreslås på bakgrunn av dette at bestillingen endres til en forenklet metodevurdering.

Bakgrunn for saken

I desember 2022 ble abirateron innført i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata (<https://nyemetoder.no/metoder/abirateron-indikasjon-iv>) basert på en metodevurdering utført av FHI: [Kombinasjon av abirateron og docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata \(nyemetoder.no\)](#).

Det ble i desember 2022 gjort endringer i anbefalingen for [Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf \(sykehusinnkjop.no\)](#) «Konkurransebestemmelser Åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid», det er nå oppgitt at abirateron og darolutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakreft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel)

For kastrasjonssensitiv prostatakreft med spredning; trippelbehandling, er abirateron (Abiraterone Qilu) rangert som førstevalg.

Nubeqa er indisert til behandling av voksne menn med:

- ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom

- metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling.

Anbefaling til Bestillerforum

På bakgrunn av endret anbudssituasjon som redegjort for over og godkjent indikasjon, foreslås det at bestillingen for ID2022_073 endres til:

“En forenklet metodevurdering (løp A) gjennomføres gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS”

Saksnummer: 077-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.04.2023

Oppdrag: ID2020_087 Venetoclax (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. Innspill fra Blodkreftforeningen.

Hva saken omhandler

- Bestillerforum for nye metoder ga 26.10.2020 et oppdrag om en metodevurdering med et tilhørende prisnotat for ID2020_087 Venetoclax (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi.
- Metodevurderingen er ukvittert av Bestillerforum og ble publisert på metodesiden den 16.03.2023.
- Blodkreftforeningen har sendt inn et innspill til metodevurderingen.
- Sekretariatet har publisert innspillet på metodesiden og videreformidlet det til Statens legemiddelverk, Sykehusinnkjøp HF. Innspillet er også sendt til sekretariatet som bistår fagdirektørene med å forberede saken til beslutning når hele oppdraget er ferdigstilt.

Forslag til beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Vedlegg

1. Oppdrag 2020_087. Innspill fra Blodkreftforeningen

Sak 077-23. Vedlegg 1.

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*:	ID-2020_087
Metodens tittel:	Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Olav Ljøsne
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Blodkreftforeningen

Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	olav@blodkreftforeningen.no
---------------------------------------	--

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

1. Pasientstemmen er overhode ikke reflektert i denne metodevurderingen som SLV har brukt 2,5 år på å komme oppe med. QALY for pasienters ventetid (herunder skader for pasienter) er ikke tatt med i SLVs beregninger.
2. Klinikeerfaring er ikke inkludert. Det er noen marginale referanser til klinikere, men f.eks. Nordisk AML gruppe som ledes fra Haukeland er ikke inkludert. Det kan stilles spørsmål om de utvalgte klinikerne fra SLV har pasienterfaring med behandling på AML med Venetoklaks Dessuten reiser de spørsmål som ikke er reflektert ved metodevurdering i våre naboland.
3. Behandlingsmetoden med Venetoklaks er godkjent for bruk i Sverige, Danmark og Finland.
4. Doseberegning reflekterer ikke klinisk praksis, hvor det benyttes lavere doser,- og ofte over kortere tid. Både leverandør og den nordiske AMLgruppen beregner lavere doser enn det LMV skisserer. Det betyr at kostnadene referert til for beregning av bl.a. ICER er blir for høye (kan ikke kommentere på rabatter, da dette er forhandlinger i Statens Legemiddelverk), og med det utgangspunktet vil også sluttprisen påvirkes etter prisforhandlinger.
5. Venetoklaks er godkjent for annen leukemibehandling. Det bør gi grunnlag for prisberegninger for denne medisinen.
6. Behandlingen av denne medisinen i Nye Metoder kan resultere i at også klinisk forskning kan bli stoppet i Norge.
7. Metodevurderingen fremlagt fra SLV indikerer en negativ holdning. Det er bemerkelsesverdig da medisinen er godkjent i FDA, EMA og i bruk i de fleste europeiske land for denne begrensede pasientgruppen.
8. Livskvalitet er også en faktor som SLV totalt ignorerer. For pasienter og pårørende er det en viktig faktor.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Benyttes av erfarne AML klinikere under godkjent unntaksordning (av fagdirektører)
 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: AML pasienter som ikke skal ha kemoterapi

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

Beskriv kortfattet:
 På dette stadiet i AML behandling er alternativene dårligere eller ikke eksisterende.

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:
 Erfaringene tilsier at denne behandlingen er effektiv (i motsetning til alternativet)
 Besvart over i pkt 3.

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 interesse- eller økonomiske konflikter. Leder av hovedstyret i Blodkreftforeningen - og dermed en pasientrøst

Saksnummer: 078-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	13.04.2023

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_010, ID2022_123. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

ID2022_010 Voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.01.2022:

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

Dette ble den 12.04.2023 endret til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 18.10.2022:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

NYE METODER

Dette ble den 14.04.2023 endret til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 079-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.04.2023

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

Informasjon til Bestillerforum for nye metoder over status for oppfølging av oppdrag gitt etter evalueringen av Nye metoder

I dette møtet informeres det særlig om status på følgende områder:

1. Referansegruppene for Nye metoder

Nye metoder har to referansegrupper, en referansegruppe for legemidler og en referansegruppe for ikke-legemidler. Referansegruppene skal være rådgivende og jobbe på overordnet strategisk nivå.

Det ble gjennomført møter i referansegruppene 27. mars 2023 der utvikling av strategi for Nye metoder var tema. Møtene ble ledet av fagdirektør i Helse Midt-Norge Björn Gustafsson. Neste møte i referansegruppene er planlagt 8. juni.

Oversikt over referansegruppenes mandat, medlemmer og referater finnes på nyemetoder.no:

<https://nyemetoder.no/om-systemet/referansegrupper-for-nye-metoder>

2. Overgang til anmodning iverksettes i mai

Som en del av oppfølging av oppdraget om raskere saksbehandling går Nye metoder over til anmodning om vurdering av legemidler i mai 2023. Leverandører av legemidler skal nå anmode om vurdering av nye legemidler og legemiddelindikasjoner.

En arbeidsgruppe har utarbeidet egne skjema for anmodning om henholdsvis vurdering og revurdering av legemidler. Mer informasjon og skjema finnes på nyemetoder.no, se spesielt artikkelen [For leverandører](#). Nye metoder har i samarbeid med Legemiddelindustriforeningen (LMI) arrangert et informasjonsmøte for leverandører om overgangen til anmodning den 13. april 2023 med 150 påmeldte. Lenke til opptak av møtet ligger ute på Nye metoders nettsider.

Anmodninger om vurdering fra leverandører vil erstatte metodevarsler om nye legemidler og legemiddelindikasjoner fra Statens legemiddelverk. Metodevarslingsfunksjonen hos Statens legemiddelverk vil dermed avvikles. Siste leveranse av metodevarsler (legemidler) er planlagt til møtet i Bestillerforum for nye metoder i mai 2023.

Overgangen til anmodning har som formål å frigi saksbehandlingskapasitet ved at Legemiddelverket ikke utarbeider metodevarsler og at det kun gis oppdrag om metodevurdering for metoder der leverandøren har signalisert at de vil levere nødvendig dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering.

NYE METODER

Egne tidsløp for anmodninger er under utarbeidelse. Det vil kunne bli behov for justeringer av skjema, prosesser og tidsløp basert på erfaringer med anmodning.

Statens legemiddelverk skal fortsatt følge med på hva som kommer av nye legemidler og legemiddelindikasjoner gjennom samarbeidet med European Medicines Agency (EMA). Legemiddelverket skal jevnlig sende lister over nye legemidler og legemiddelindikasjoner hvor det søkes om MT til sekretariatet for Nye metoder. Det er viktig å følge med på hva som det ikke anmodes om.

Arbeidsgruppene som jobber med forenklet prosess for nye indikasjoner for PD1- og PD-L1 hemmere og tidlig faglig vurdering og bestilling av ønsket beslutningsstøtte vil levere sitt arbeid sommeren 2023. Disse tiltakene er fortsatt under arbeid.

3. Strategien

Strategien for Nye metoder ble diskutert i Bestillerforum 20. mars 2023 og i referansegruppemøtene 27. mars. Det har kommet flere råd og innspill, også til konkrete tiltak. Disse tas med i det videre arbeidet.

Arbeidet følges opp av de regionale fagdirektørene og sekretariatet. Strategien blir tema på heldags fagmøte 5. juni. Endelig strategi skal oversendes departementet før sommeren.

4. Annet

RHF-ene skal rapportere status for arbeidet med videreutvikling av Nye metoder til Helse- og omsorgsdepartementet 15. mai. Det er sekretariatet for nye metoder som skal skrive statusrapporten.

Det er planlagt et heldags fagmøte i Nye metoder 5. juni.

Saksnummer: 080-23

Eventuelt