

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 21. juni kl. 14:15 – 15:45

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

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

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 126-21	Protokoll fra møte 31. mai 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 127-21	Forslag ID2021_074 Digital veiledningsløsning for gravide – om fosterdiagnostikk, NIPT	<i>Til drøfting.</i>
Sak 128-21	Metodevarsel ID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine	<i>Til drøfting.</i>
Sak 129-21	Metodevarsel ID2021_077 Tecovirimat til behandling av ortopoxvirusykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 130-21	Metodevarsel ID2021_078 Sacituzumab govitecan til behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ	<i>Til drøfting.</i>

	brystkreft som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom.	
Sak 131-21	Metodevarsel ID2021_079 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 132-21	Metodevarsel ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling	<i>Til drøfting.</i>
Sak 133-21	Metodevarsel ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi	<i>Til drøfting.</i>
Sak 134-21	Metodevarsel ID2021_082 Maralixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2	<i>Til drøfting.</i>
Sak 135-21	Metodevarsel ID2021_083 Arimoclomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 136-21	Metodevarsel ID2021_084 Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14	<i>Til drøfting.</i>
Sak 137-21	Metodevarsel ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling	<i>Til drøfting.</i>
Sak 138-21	Intervensjoner for benign prostatahyperplasi. Håndtering av ID2018_052 og ID2020_017. EUnetHTA-rapport foreligger.	<i>Til drøfting</i>

	Oversiktsnotat fra Sekretariatet for Nye metoder, notat fra Folkehelseinstituttet, innspill fra fagmiljøer og innspill fra et firma.	
Sak 139-21	ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere. Innspillsskjema fra firma og notat fra Statens legemiddelverk	<i>Til drøfting.</i>
Sak 140-21	ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Innspill fra fagmiljø	<i>Til drøfting.</i>
Sak 141-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder	<i>Til orientering</i>
Sak 142-21	Oppdrag ID2020_073 Fostemsavir. Notat fra sekretariatet for nye metoder og Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering</i>
Sak 143-21	ID2020_031 Spinraza til voksne og ID2017_001 Spinraza til barn. Oppfølging av sak fra Interregionalt fagdirektørmøte.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 144-21	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder 31. mai 2021

man. 31 mai 2021, 14.00 - 15.45

Deltakere

Bjørn Gustafsson, Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Lars Eikvar, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Anne Mathilde Kvamme, Ole Tjomsland, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 098-21 Protokoll fra møte 26. april 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 26.04.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 099-21 Forslag ID2021_051 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbeh av BRCA-pos med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft.....(Revurdering av ID2017_059). Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp, LIS for niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi.

Sak 100-21 Forslag ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi. Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum dersom gjennomgangen peker på behov for en mer omfattende helseøkonomisk evaluering, dvs. en fullstendig metodevurdering.

Sak 101-21 Forslag ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme til bruk for beregning av risiko for at en pasient kan ha prostatakreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for Stockholm3-test til beregning av risiko for prostatakreft.

Sak 102-21 Forslag ID2021_059 Korsettbehandling av pectus carinatum. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for korsettbehandling av pectus carinatum.

Sak 103-21 Forslag ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft. Til drøfting.

Det er begrenset dokumentasjonsgrunnlag med hensyn til klinisk effekt, det er uklart hvor i sykehus metoden er tenkt brukt og det er allerede utarbeidet flere tiltak for å forebygge smitte i sykehus. Bestillerforum for nye metoder ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering.

Beslutning

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

Sak 104-21 Metodevarsel ID2021_061 Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt - Revurdering. Til drøfting.

Avgrensingen av forskningsspørsmål for at en metodevurdering skal kunne danne grunnlag for kriterier for bruk av metoden er utfordrende. Bestillerforum for nye metoder ber om en kartlegging av gjeldende internasjonale retningslinjer som kan brukes som utgangspunkt for vurdering av eventuelle ytterligere oppdrag.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (kartleggingsoversikt, løp D) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet skal oppsummere anbefalinger fra internasjonale retningslinjer for tonsillektomi ved gjentakende tonsillitt hos barn og voksne, samt evidensgrunnlaget retningslinjene er basert på. Saken tas så tilbake til Bestillerforum for nye metoder.

Sak 105-21 Metodevarsel ID2021_062 Selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibrom. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibrom.

Sak 106-21 Metodevarsel ID2021_063 Artesunat til behandling av malaria. Til drøfting.

Legemiddelet er anbefalt i Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus og forbruket er svært lavt.

Beslutning

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

Sak 107-21 Metodevarsel ID2021_064 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter som ikke har behov for oksygenbehandling. Til drøfting.

Klinikere har gitt innspill på at det ikke er behov for legemiddelet til denne pasientgruppen.

Beslutning

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

Sak 108-21 Metodevarsel ID2021_065 Lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 109-21 Metodevarsel ID2021_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer. Til drøfting.

På bakgrunn av klinikerinnspill og innspill fra firma vurderer Bestillerforum for nye metoder at en vurdering av relativ effekt er tilstrekkelig nivå på vurderingen.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

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

Sak 110-21 Metodevarsel ID2021_067 Evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 111-21 Metodevarsel ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 112-21 Metodevarsel ID2021_069 Anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

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

Sak 113-21 Metodevarsel ID2021_070 Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 114-21 Metodevarsel ID2021_071 Eflornitin / Sulindac som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eflornitin / Sulindac som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 115-21 Metodevarsel ID2021_072 Hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 116-21 Metodevarsel ID2021_073 Burosumab (Crysvita) til beh av FGF23-relatert hypofosfatemi hos pasienter ≥ 1 år med tumorindusert osteomalasi (TIO) assosiert med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan lokaliseres.... Til drøfting.

Det er behov for å opplyse saken ytterligere før saken behandles i Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Saken utsettes.

Sak 117-21 Oppdrag. ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Innspill fra firma. Til drøfting.

Etter en samlet vurdering av oppdatert indikasjonsordlyd, beslutning i en annen sak og innspill fra firma endres oppdraget.

Beslutning

Oppdraget deles i tre:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2020_037)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_086)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_087)

Sak 118-21 Oppdrag. ID2021_033 Screening for svangerskaps-forgiftning med bruk av algoritme. Notat fra FHI. Til drøfting.

Beslutning

Beslutningen fra forrige møte opprettholdes. Helsedirektoratet vil bidra med identifisering og rekruttering av fageksperter utenfor spesialisthelsetjenesten.

Sak 119-21 ID2014_022 Autolog stamcelletransplantasjon ved MS – videre oppfølging. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Det bør gjøres en rask kartlegging av hva som foreligger av ny dokumentasjon.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (kartlegging, løp D) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for autolog stamcelletransplantasjon ved MS.

Sak 120-21 Vedrørende utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter. Oppfølging av sak 074-21 fra Bestillerforum 22. mars 2021. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 121-21 Oppdrag ID2020_104 Risdiplam – Behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Oppdatering av bestillingsordlyd. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Bestillingsordlyden oppdateres i henhold til indikasjon i godkjent preparatomtale. Oppdraget deles også i to.

- Det er tilstrekkelig å belyse relativ effekt og sikkerhet av risdiplam vs. nusinersen hos den populasjonen som har tilbud om å starte behandling med nusinersen per i dag (barnepopulasjonen, SMA type 1, 2 og 3a).

- Det er ønske om at en CUA skal kunne benyttes som beslutningsgrunnlag for de pasientene som i dag ikke har tilbud om å starte behandling med nusinersen, dvs. barn med SMA type 3b og voksne med SMA type 1-3.

Beslutning

Bestillingsordlyden oppdateres i henhold til indikasjon i godkjent preparatomtale. Oppdraget deles også i to:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for

risdiplom til behandling av 5q spinal muskeltrofí (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_088)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risdiplom til behandling av 5q spinal muskeltrofí (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk diagnose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2020_104)

Sak 122-21 Oppdrag ID2020_059 Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Legemiddelverket mener det ikke er mulig å komme fram til en troverdig IKER basert på det tilgjengelige dokumentasjonsgrunnlaget. Bestillingen oppdateres i henhold til godkjent indikasjon og omgjøres til en forenklet metodevurdering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pemigatinib (Pemazyre) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Sak 123-21 Språk i metodevurderinger. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Beslutning

Notatet sendes til de regionale helseforetakene for videre håndtering.

Sak 124-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag, ID2019_140 og ID2021_006. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 125-21 Eventuelt.

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 127-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for gravide – om fosterdiagnostikk, NIPT (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag fra leverandør: EbbaLabs
- Metoden er en digital veiledningsløsning tiltenkt de gravide kvinner som nå skal tilbys fosterdiagnostikk i spesialisthelsetjenesten. Metoden gir sertifisering.
- Test av løsningen på eddalabs.com (link), «NIPT-skolen». Den kan integreres eller kalles hva som helst.
- Hensikten med metoden er å gjøre den gravide informert slik at vedkommende kan ta informerte valg angående fosterdiagnostikk. Kvinner som har brukt metoden skal bare ha små biter igjen av veiledningen/avklare siste spørsmål nå de kommer til sykehus/klinikk.
- Metoden kan lede til at helsevesenet på en bedre og mer effektiv måte gjennom ny teknologi sikrer at kvinner forstår fosterdiagnostikk.
- Aktuelt for 55 000 gravide kvinner per år Norge + alle pårørende.
- Metoden halverer konsultasjonstiden og sparer derav helsevesenet 30 millioner kroner.
- Tilbudet finnes ikke i dag, Helsedirektoratet anbefaler en kopi av svensk modell. Man bygger ut det eksisterende systemet istedenfor å se hva som fungerer bra og dårlig i andre land og så gjøre rett fra start.
- Metoden vil øke pasientsikkerheten, kvaliteten og etikken. Kvinner skal ikke gjør abort på feil grunnlag og kvinner skal ikke avstå eller gjør fosterdiagnostikk på feil grunnlag.
- Vi er et team av fostermedisinere, neonaltologer, genetikere fra Rikshospitalet, Haukeland, Karolinska som har jobbet med dette lenge og vi jobber gjerne sammen med Norsk helsevesen for å lande den beste løsningen. Med vår erfaringer så kan vi hjelpe med å gjøre pasientreisen effektiv, etisk og kvalitets sikker.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet

- Har ikke funnet litteratur som spesifikt undersøker effekt av konsultasjon og veiledning digitalt sammenliknet med f.eks. person-til-person, eller ved hjelp av informasjonsvideoer (som nevnt i forslaget).

-Det er flere faktorer som bidrar til at FHI ikke finner det hensiktsmessig å metodevurdere foreslått digital veiledningsløsning ved fosterdiagnostikk, deriblant:

- Det er funnet lite dokumentasjon med hensyn på effekt av digitale samhandlingsverktøy ved fosterdiagnostikk.
- Metoden vil inngå som en del av et helhetlig tilbud i svangerskapsomsorgen, og vil innebære endring av nasjonal faglig retningslinje.
- Det virker å pågå en utredning for hvordan endringene i Bioteknologiloven skal implementeres.
- Det finnes allerede nasjonal digital plattform for samhandling.
- Flere private norske aktører vil kunne tilby NIPT til norske gravide.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er et stort klinisk behov for metoden.

- Det har vært skissert til fagmiljøet at Helsedirektoratet skal utarbeide informasjon og veiledning om tidlig UL og NIPT. Helsedirektoratet kan ha lignende metoder, Ullevål har også utarbeidet noe om NIPT.
- Foreligger sannsynligvis ikke tilstrekkelig publisert kunnskap for en metodevurdering.
- Metoden bør samkjøres med Helsedirektoratets arbeid, det oppleves av fagmiljø at det er usikkerhet om hvem som koordinerer nye metoder.

Samlet vurdering / anbefaling: Usikkert om informasjons-/kontaktsskriv skal metodevurderes + se fagmiljøets kommentarer om Helsedirektoratet/Ullevåls rolle og om det foreligger nok dokumentert kunnskap om metoden.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Ja, det er et klart behov for en nasjonal digital informasjonsløsning for gravide. En slik løsning er ikke på plass i Norge i dag.

- Nasjonal fagligsett er det et ønske om at en slik løsning lages/tas i bruk. Det vil være behov for trinnvis informasjon og veiledning til den gravide. Veiledning/informasjon vil foregå både i primærhelsetjenesten, ved lokal sykehusene hvor første trimester ultralyd skal utføres og ved de fostermedisinske sentra. En kvalitetssikret nasjonal digital løsning vil bidra til at kvinnene er kjent med tilbudet, både når det gjelder første trimester ultralyd og NIPT, før første konsultasjon i primærhelsetjenesten og til å hjelpe kvinnene til å ta informerte valg.
- OUS har laget en animasjonsfilm om det fosterdiagnostiske tilbudt i Norge, med innspill fra aktuelle fagmiljøer i alle regionale helseforetak i Norge. Filmen er tenkt brukt i informasjonsarbeidet både for de gravide og i undervisningssammenheng for ansatte i primærhelsetjenesten og lokal sykehusene.
- Den aktuelle digitale løsningen er ikke primært laget for norske forhold og hvis løsningen skal tas i bruk må informasjonen kvalitetssikres og godkjennes av aktuelle fagpersoner i Norge. Det er f. eks kun lov å tilby NIPT for trisomi 13, 18 og 21 pr dags dato i Norge. Det må gjøres et grundig arbeid med å tilpasse løsningen de norske forholdene. Det vil i tillegg være ønskelig at en slik løsning inneholder informasjon om de ulike ultralydundersøkelsene som inngår i svangerskapsomsorgen og da spesielt informasjon om første trimester ultralyd.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke den nasjonale faglige retningslinjen for Svangerskapsomsorgen.
 - Helsedirektoratet ser ikke behov for en metodevurdering
 - Forlaget er etter vår vurdering ikke en metode slik det er definert i Nye metoder.
- Helsedirektoratet har oppdrag om å utarbeide informasjon til helsepersonell og gravide/brukerne om NIPT og tidlig ultralyd etter endringene av bioteknologiloven. Helsedirektoratet arbeider også med oppdatering av de nasjonale retningslinjene for svangerskaps- og fødselsomsorgen i Norge.

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	Kristian Wright
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nyfødt intensivist på sykehus, dette er egenutviklet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Kristianwk@gmail.com
Dato for innsending av forslag	19 april

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Digital veiledningsløsning for 55.000 gravide kvinner som nå skal tilbys fosterdiagnostikk i spesialisthelsetjenesten

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi har utviklet en digital løsning for veiledning av gravide kvinner som skal tilbys ultralyd og NIPT.

Et tilbud som skal gis 55000 gravide kvinner i Norge ilet kort tid.

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

55000 gravide skal konsulteres * 1100NOK = omtrent 60Milloner kroner.

Vi halverere konsultasjonstiden og sparer derav helsevesenet 30 millioner kroner.

Vi øker pasientsikkerheten, kvaliteten og etikken.

Løsningen finnes ikke i dag i Europa/USA.

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

P: 55000 gravide kvinne skal ta et informert valg før de gjennomfører fosterdiagnostikk i Spesialisthelsetjenesten. Dette er kompleks og løses ikke gjennom en enkel video, noen ord på en nettside eller en 10 minutters prat. Man må gå grundig til verks for å tilby en bedre og effektivere tjeneste.

I: Vi tilbyr en fullstendig digital veiledning som gir en sertifisering slik at når kvinnen ankommer sykehus/klinikk så er det bare små biter igjen av veiledningen/avklare siste spørsmål.

C: Norge planlegger en kopi av svensk modell

1. Primærhelsetjenste skal gi info
 2. Plattformen, hefter, videoer skal lages
 3. Spesialisthelsetjenesten skal gi info, avklare spørsmål og sikre informert valg
- Derneft utføre selve diagnostikken (ultralyd og prøvetaking).

Modellen over er en kopi av svensk modell.

Norge kan med andre ord unngå tabbene fra Sverige ved å se på hva som fungerer bra og ikke her borte.

O: Vår løsning halverer konsultasjonstiden i Spesialisthelsetjenesten

30 millioner sparte kroner.

Sikrere pasientreise

Høyere etisk og medisinsk kvalitet

Kontinuerlig forbedring

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

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

Tilbudet finnes ikke i dag, HDIR anbefaler en kopi av svensk modell. Man bygger ut det eksisterende systemet istedet for å se hva som fungerer bra å dårlig i andre land og så gjøre rett fra start. Vi kan hjelpe med dette.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

480 Norske gravide kvinner har gått igjennom vår digitale løsning.
 Vår konsultasjonstid er halvert siste året sammenlignet med for 2 år siden.
 Våre pasienter gir veldig god feedback

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐
- Prosedyre ☐
- Screening ☒
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☒

Annet (beskriv)

☐

Digital løsning for 55000 kvinner som skal tas hånd om i spesialisthelsetjenesten

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

☒
☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

☒
☐

Eventuelle kommentarer:

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

Ja

Nei

☒
☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

HDIR jobber med retningslinjer.

Med vår erfaringer så kan vi hjelpe med å gjøre pasientreisen effektiv, etisk og kvalitets sikker.

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

Ja

Nei

☐
☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

55000 gravide kvinner som skal gjøre fosterdiagnostikk i spesialisthelsetjenesten

Alle deres pårørende, 40-50000 ytterligere. Disse kan også gjennomgå vår løsning og dermed sikrer vi ytterligere effektivitet slik at Spesialisthelsetjenesten ikke behøver bruke unødig tid på pårørende.

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

Klinisk effekt

☐

Sikkerhet/bivirkninger

☒

Kostnader/ressursbruk

☒

Kostnadseffektivitet

☒

Organisatoriske konsekvenser

☒

Etiske

☒

Juridiske

☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Syndromene som vi belyser er alvorlige, og vi som jobber med dette har tung klinisk erfaring innen området. Å fortsette eller avbryte med abort er alvorlige konsekvenser.

Forventet effekt

At helsevesenet på en bedre og mer effektiv måte gjennom ny teknologi sikrer at kvinner forstår fosterdiagnostikk.

Sikkerhet og bivirkninger

At kvinner ikke gjør abort på feil grunnlag
At kvinner ikke avstår eller gjør fosterdiagnostikk på feil grunnlag

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

55.000 + alle pårørende / år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

30 millioner i sparte midler

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

Metoden er brukt i vår virksomhet siste året og vi har halvert vår konsultasjonstid parallelt med at pasientene gir mer og mer feedback på at løsningen er meget informativ og øker forståelsen og tryggheten.

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

Edda Labs/ Kristoffersen Medical

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

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

Test gjerne løsningen selv på beta.eddalabs.com.

Den kan integreres eller kalles hva som helst.

Vi er et team av fostermedisinere, neonaltologer, genetikere fra Rikshospitalet, Haukeland, Karolinska som har jobbet med dette lenge og vi jobber gjerne sammen med Norsk helsevesen for å lande den beste løsningen.

Vi har sett over de siste 10 årene hva som fungerer og ikke, og Norge kan gjøre rett fra start!

Ring så kan vi forklare!

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Jeg har bygd løsningen på kvelder og helger de siste 5 årene. Jeg har således investert mye av mine sparepenger i utviklingen av løsningen

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for fosterdiagnostikk (NIPT)

1.1 Oppsummering

Innsendt forslag fra Kristian Wright ved Edda Labs angående innføring av digital veiledning og konsultasjon ved fosterdiagnostikk.

Populasjon: gravide som vurderer fosterdiagnostikk **Komparator:** standard konsultasjon og veiledning

Intervensjon: digital veiledning og konsultasjon av gravide **Utfall:** gjennomført fosterdiagnostikk,

Forslag til fageksperter: gynekologer, fastleger, jordmødre, spesialister i medisinsk genetikk

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Hovedområde: 1: Gynekologiske sykdommer og fødsel 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde	Underområde: Velg eventuelt underområde
		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☐ CE-merking Kommentar: Ikke relevant	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering Kommentar: Svensk firma som i dag tilbyr privat NIPT-analyse og veiledning. Ikke i bruk i Europa eller USA.
		☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode

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: FHI anser det som lite hensiktsmessig å metodevurdere digital veiledningsløsning ved fosterdiagnostikk, ettersom: a) det ikke finnes dokumentasjon på den foreslåtte metoden med hensyn på effekt, b) det virker å være lite dokumentasjon på effekt av andre digitale samhandlingsverktøy i forbindelse med svangerskapsomsorg og fosterdiagnostikk, og c) veiledningstilbud i forbindelse med fosterdiagnostikk må inngå som en del av et helhetlig tilbud i svangerskapsomsorgen.

2. Punktoppsummering

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for fosterdiagnostikk (NIPT)

2.1 Om metoden

- Forslag fra Edda Labs om innføring av digital konsultasjon for gravide som skal tilbys fosterdiagnostikk med ultralyd og NIPT
- Forslaget er uklart i hva metoden innebærer, men det virker å omhandle samtale mellom den gravide (eventuelt med pårørende) og lege/jordmor på en digital plattform, med hensikt å gi informasjon slik at den gravide kan ta et informert valg om fosterdiagnostikk (som f.eks. NIPT-test)
- Ifølge forslaget vil digital konsultasjon via Edda Labs være ressursbesparende, både med hensyn på tid og kostnader
- Risikoforhold:
 - En digital veiledningsløsning må ivareta pasientsensitiv informasjon
 - Veiledning av norske gravide bør foregå på norsk
- Fosterdiagnostikk med NIPT er tillatt i Norge fra og med 1. juli 2020, og skal bl.a. tilbys gravide ≥ 36 år
- Helsedirektoratet har i oppdrag å utrede hvordan tiltakene skal implementeres i helsetjenesten, samt hvilke krav som bør stilles til private virksomheter om godkjenning for NIPT

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Systematiske oversikter

- Tre systematiske oversikter og scoping oversikter har identifisert og undersøkt effekt av ulike bestemmelsesverktøy som kilder til informasjon for gravide
 - To av disse oversiktene har undersøkt bestemmelsesverktøy ved blant annet fosterdiagnostikk

Pågående systematiske oversikter

- Én pågående systematisk oversikt skal undersøke hvilke metoder som er effektive vedrørende samvalg i svangerskapsomsorgen

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Vi har ikke funnet litteratur som spesifikt undersøker effekt av konsultasjon og veiledning digitalt sammenliknet med f.eks. person-til-person, eller ved hjelp av informasjonsvideoer (som nevnt i forslaget).
- I Helsedirektoratets utredning kommer det frem at:
 - den gravide må få kvalitetssikret informasjon før, under og etter undersøkelsen
 - informasjon som gis i forkant bør gis trinnvis gjennom ulike informasjonsplattformer, inkludert nettsider, samt ved konsultasjoner i primærhelsetjenesten
- Det er naturlig å anta at man vil benytte allerede eksisterende informasjon- og samhandlingsplattformer, som f.eks. helsenorge.no, og at konsultasjon og veiledning av gravide med hensyn på fosterdiagnostikk vil inngå i svangerskapsomsorgen
- Det er flere faktorer som bidrar til at FHI ikke finner det hensiktsmessig å metodevurdere foreslått digital veiledningsløsning ved fosterdiagnostikk, deriblant:
 - Det er funnet lite dokumentasjon med hensyn på effekt av digitale samhandlingsverktøy ved fosterdiagnostikk
 - Metoden vil inngå som en del av et helhetlig tilbud i svangerskapsomsorgen, og vil innebære endring av nasjonal faglig retningslinje
 - Det virker å pågå en utredning for hvordan endringene i Bioteknologiloven skal implementeres
 - Det finnes allerede nasjonal digital plattform for samhandling
 - Flere private norske aktører vil kunne tilby NIPT til norske gravide

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for fosterdiagnostikk (NIPT)

Generisk navn	Digital veiledning for gravide ved fosterdiagnostikk
Produktnavn	NIPT-skolen (?)
Produsenter	Edda Labs

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Forslag om innføring av digital veiledningsløsning fra Edda Labs i forbindelse med at fosterdiagnostikk etter hvert skal bli tilgjengelig for alle gravide i Norge. Forslaget er noe uklart i beskrivelsen av hva metoden egentlig går ut på. Det virker å være en slags digital konsultasjon for gravide som ønsker å gjennomføre fosterdiagnostikk med ultralyd og NIPT (<i>non-invasive prenatal test</i>), hvor den gravide (eventuelt med pårørende) i samtale med lege/jordmor diskuterer hva testen går ut på, konsekvenser ved prøvesvar, og liknende. Hensikten med metoden er å gjøre den gravide informert slik at vedkommende kan ta informerte valg angående fosterdiagnostikk. Metoden er foreslått i forlengelse av endringer i Bioteknologiloven (LOV-2003-12-05-100) med hensyn på tilbud om fosterdiagnostikk. Én av endringene som ble vedtatt er at NIPT tillates i Norge fra og med 1. juli 2020 [1]. Leverandøren av den foreslåtte digitale veiledningsløsningen er Edda Labs, som er basert i Sverige og etablert av forslagsstiller Kristian Wright [2]. Edda Labs er en privat aktør som tilbyr fosterdiagnostikk med NIPT test [3]. Forslagsstiller informerer om at den digitale veiledningsløsningen ikke er i bruk i Europa eller i USA, men at nesten 500 norske kvinner har gjennomgått digital veiledning ved Edda Labs (sannsynligvis i forbindelse med NIPT analyse).
Potensiell nytte	Ifølge forslaget skal denne digitale veiledningsløsningen være ressursbesparende for helsetjenesten, både med hensyn på tid og kostnader: forslagsstiller informerer om at metoden vil halvere konsultasjonstiden, og dermed spare det norske helsevesenet for 30 millioner kroner. Det virker som om denne beregningen tar utgangspunkt i at alle norske, gravide kvinner skal tilbys fosterdiagnostikk og dermed har behov for konsultasjon og veiledning.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det er uklart hvordan ansvarsoverføring til en privat aktør, angående informasjon og veiledning av gravide, vil påvirke videre oppfølging hos fastlege, jordmor, og/eller i spesialisthelsetjenesten. Det er rimelig å anta at metoden kan medføre overføring av pasientsensitiv informasjon, og den digitale løsningen må i så fall sørge for at sensitiv informasjon ivaretas på en sikker måte. Det er uklart i forslaget om den digitale veiledningen vil kunne foregå på norsk. Edda Labs er basert i Sverige, og teamet som presenteres på Edda Labs sine nettsider er svenske, med unntak av forslagsstiller som opprinnelig er norsk [2]. På nettsidene oppfordres det til å skrive på engelsk når man tar kontakt, da ikke alle de ansatte snakker norsk.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Ikke-invasiv prenatal test: NIPT, undersøker ulike genetiske tilstander hos foster, gjennom analyse av fritt, føtalt DNA i blodprøve fra mor [4, 5]. Man antar at dette DNAet kommer fra morkaken, og ettersom morkaken og fosteret har samme genetiske opphav, har morkaken har vanligvis (men ikke alltid) samme opphav av kromosomer som fosteret [5-7]. NIPT kan brukes for å undersøke kjønn (ved risiko for kjønnsbundne sykdommer), rhesus-status,

	enkeltgensykdommer, og påvisning av unormalt kromosomantall, hovedsakelig trisomi 13, 18, og 21 [4]. NIPT ble tillatt brukt i Norge fra og med 1. juli 2020 [1]. I 2020 ble det født drøyt 53 000 barn i Norge, og gjennomsnittlig alder for mor var 31,4 år [8]. Etter gjeldende regler for fosterdiagnostikk får 10% av de gravide tilbud om tidlig ultralyd, og under 5% får videre tilbud om NIPT [9]. I 2020 ble det født nesten 4700 barn der mors alder var ≥ 38 år (som er gjeldende aldersgrense for hvem som får tilbudt fosterdiagnostikk), og 9000 barn der mors alder var ≥ 36 år (som er ny aldersgrense for hvem som får tilbudt fosterdiagnostikk) [8]. I en undersøkelse ved OUS og Ahus i 2019, fremgikk det at 86% av de gravide hadde gjennomført tidlig ultralyd, og nesten 28% hadde gjennomført NIPT i utlandet [10].
Dagens behandling	På generell basis følges gravide i Norge opp av fastlege og/eller jordmor gjennom svangerskapsomsorgen. I tillegg fungerer helsenorge.no både som informasjonsplattform med helserelatert informasjon, inkludert informasjon om svangerskap og fosterdiagnostikk, og som samhandlingsplattform med «selvbetjening» der man blant annet kan bestille e-konsultasjon med fastlege [11]. Fosterdiagnostikk gjennom svangerskapsomsorgen tilbys per i dag kun gravide som oppfyller visse kriterier: - Alder ≥ 38 år ved termin - Kvinnen eller partner har tidligere barn/foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik - Kvinnen selv eller partner har økt risiko for å få barn med alvorlig sykdom, og tilstanden kan påvises (f.eks. enkelte arvelige sykdommer) - Kvinnen bruker legemidler som kan forårsake utviklingsavvik hos foster - Ultralydundersøkelse har påvist tegn til utviklingsavvik hos foster - I spesielle tilfeller hvis kvinnen/paret er i en vanskelig livssituasjon og ikke vil klare den ekstra belastningen et sykt eller funksjonshemmet barn kan medføre Fosterdiagnostikk som gjennomføres er Kombinert Ultralyd og Blodprøve (KUB-test), som inkluderer tidlig ultralyd (svangerskapsuke 11-14) samt en blodprøve fra mor som analyserer nivå av to hormoner som kan gi en indikasjon på kromosomforandringer [5, 12]. Ytterligere undersøkelser, som morkakeprøve, fostervannsprøve, eller NIPT, kan gjøres dersom KUB-testen viser at fosteret har økt risiko for trisomi 13, 18 eller 21 [5]. Før fosterdiagnostikkundersøkelse gjennomføres skal den gravide og eventuelt partner gis informasjon om undersøkelsen [12]. Videre har den gravide krav på genetisk veiledning av kvalifisert personell dersom det er økt risiko for alvorlig genetisk sykdom [12]. Dersom fosterdiagnostiske undersøkelser viser at fosteret kan ha sykdom eller utviklingsavvik, skal det gis veiledning og informasjon om sykdommen/tilstanden, og om rettigheter og hjelpetiltak [12]. Kvinner som selv ønsker fosterdiagnostisk undersøkelse uten at de oppfyller kriteriene, kan selv velge å gjennomføre og betale for dette gjennom private aktører. I Stortinget ble det vedtatt flere endringer i Bioteknologiloven (LOV-2003-12-05-100) med hensyn på fosterdiagnostikk, blant annet: innføring av tidlig ultralyd (første trimester) i svangerskapsomsorgen som tilbys alle gravide, redusert aldersgrense fra ≥ 38 år til ≥ 36 år ved termin for tilbud om fosterdiagnostikk gjennom svangerskapsomsorgen, og at NIPT analyse blir tillatt å gjennomføre i Norge [13]. Helsedirektoratet fikk i oppdrag å utrede hvordan vedtakene kan innføres i helsetjenesten, og frem til dette er avklart videreføres

	tilbudet om fosterdiagnostikk som tidligere [1]. Angående informasjon til gravide vedrørende tidlig ultralyd og NIPT fremgår det i utredningen fra Helsedirektoratet at: «Den gravide må få tilgang til kvalitetssikret informasjon før, under og etter undersøkelsen, slik at hun kan ta et informert valg. Informasjonen i forkant bør gis trinnvis gjennom nettsider og andre informasjonsplattformer, og ved konsultasjoner i primærhelsetjenesten. Den gravide får ytterligere informasjon i forbindelse med ultralydundersøkelsen.» [14].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Ikke relevant

3.2 Referanser

1. Helsedirektoratet. *Fosterdiagnostikk*. [Nettside] 2019 28.04.2021 [cited 12.05.2021; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/bioteknologi/fosterdiagnostikk#storingetsvedtakomfosterdiagnostikk>.
2. Edda Labs. *Litt om oss*. [Nettside] [cited 11.05.2021; Available from: <https://www.eddalabs.com/om-oss>.
3. Edda Labs. *Hvordan fungerer det - hva gjør jeg?* [Nettside] [cited 11.05.2021; Available from: <https://www.eddalabs.com/prosessen>.
4. Ormstad, S.S., et al., *Ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster. Metodevurdering*. 2016, Folkehelseinstituttet: Oslo, Norge.
5. Oslo Universitetssykehus, *Fosterdiagnostikk på aldersindikasjon ved Avdeling for medisinsk genetikk*. 2019, Oslo Universitetssykehus: Norge.
6. Andresen, L.E. *Hva er NIPT – hvilke regler gjelder og er det behov for ultralyd rundt uke 12 hvis man tar NIPT test?* [Nettside] 2019 15.08.2019 [cited 18.05.2021; Available from: <https://www.jordmorklinikken.no/hva-er-nipt/>.
7. Borgan, E. *Nå blir NIPT tillatt for alle gravide. Men hvordan kan egentlig en blodprøve av mor avsløre kromosomfeil hos fosteret?* [Nettside] 2020 03.06.2020 [cited 18.05.2021; Available from: <https://forskning.no/barn-og-ungdom-svangerskap-sykdommer/na-blir-nipt-tillatt-for-alle-gravide-men-hvordan-kan-egentlig-en-blodprøve-av-mor-avsløre-kromosomfeil-hos-fosteret/1692098>.
8. Statistisk Sentralbyrå. *Statistikkbanken*. [Nettside] [cited 12.05.2021; Available from: <https://www.ssb.no/statbank/list/fodte/>.
9. Eggebø, T.M., *Non-invasiv prenatal test (NIPT)*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2020(9).
10. Sitras, V. *Er du gravid? Nå kan du velge tidlig fosterdiagnostikk* 2020 29.10.2020 [cited 18.05.2021; Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/kvinneklippen/er-du-gravid-na-kan-du-velge-tidlig-fosterdiagnostikk>.
11. helsenorge.no. *Om helsenorge.no*. [Nettside] [cited 19.05.2021; Available from: <https://www.helsenorge.no/om-helsenorge-no/>.
12. helsenorge.no. *Fosterdiagnostikk*. [Nettside] 2019 30.11.2019 [cited 12.05.2021; Available from: <https://www.helsenorge.no/undersokelse-og-behandling/fosterdiagnostikk/#hvem-far-tilbud-om-fosterdiagnostikk>.
13. Stortinget. *Endringer i bioteknologiloven mv*. [Nettside] [cited 12.05.2021; Available from: <https://stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Vedtak/Vedtak/Sak?p=77395>.
14. Helsedirektoratet. *Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester* [Nettside] 2020 18.11.2020 [cited 18.05.2021; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/forslag-til-organisering-og-innforing-av-tilbud-om-nipt-og-ultralydundersokelser-i-forste-trimester>.
15. Arentz-Hansen, H., et al., *Rhesus typing av foster basert på blodprøve fra rhesus negative gravide* 2014, Kunnskapssenteret: Norge.
16. Juvet, L.K., et al., *Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13* 2016, Folkehelseinstituttet: Norge.
17. Helsedirektoratet, *Svangerskapsomsorgen*. 2018, Helsedirektoratet: Norge.
18. Norsk gynekologisk forening, *Veileder i fødselshjelp*. 2020, Norsk gynekologisk forening.: Norge.
19. Kennedy, K., et al., *Shared decision aids in pregnancy care: A scoping review*. Midwifery, 2020. **81**: p. 102589.
20. Ngo, E., M.B. Truong, and H. Nordeng, *Use of Decision Support Tools to Empower Pregnant Women: Systematic Review*. J Med Internet Res, 2020. **22**(9): p. e19436.
21. Carter, J., et al., *Mobile phone apps for clinical decision support in pregnancy: a scoping review*. BMC Med Inform Decis Mak, 2019. **19**(1): p. 219.
22. Hardman, K., et al. *Shared decision making in maternity care: what interventions are effective and what outcomes are used to assess effectiveness. A systematic review*. 2020 [cited 19.05.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020214352.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for fosterdiagnostikk (NIPT)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke identifisert pågående eller ferdigstilte kliniske studier angående informasjon og veiledning av gravide ved fosterdiagnostikk.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -

Metodevurderinger

Folkehelseinstituttet har gjennomført tre metodevurderinger (2014-2016) som omhandler fosterdiagnostikk ved NIPT; mhp rhesus-typing [15], påvisning av trisomi 13, 18 og 21 [16], og kjønnsbestemmelse av foster [4]. Disse metodevurderingene har imidlertid til hensikt å undersøke diagnostisk effekt av testen, samt helseøkonomi og etiske aspekter ved fosterdiagnostikk. Informasjon og veiledning av den gravide er med andre ord ikke fokus i disse metodevurderingene.

Retningslinjer

Oppfølging av gravide beskrives i nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen, og veileder i fødselshjelp [17, 18].

Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -

Systematiske oversikter

Vi har identifisert tre systematiske oversikter og scoping oversikter som omhandler ulike bestemmelsesverktøy til bruk under graviditet [19-21]. To oversikter (2020) har identifisert og undersøkt effekt av flere ulike bestemmelsesverktøy (inkludert webbaserte, papirbaserte, og interaktive) som kilder til informasjon for gravide, også i forbindelse med fosterdiagnostikk. [19, 20]. Én oversikt har identifisert apper for mobiltelefon som klinisk beslutningsstøtte generelt ved graviditet, fordeler og ulemper ved bruk, samt barrierer og fasilitatorer for implementering i klinisk bruk [21].

Pågående systematiske oversikter

Vi har identifisert en pågående systematisk oversikt som skal undersøke hvilke metoder som er effektive og hvilke utfallsmål som brukes for å beskrive effekt vedrørende samvalg (*shared decision making*) i svangerskapsomsorgen [22].

Metodevarsel

Vi har ikke identifisert metodevarsel angående informasjon og veiledning av gravide ved fosterdiagnostikk.

4.5 Referanser

5. Versjonslogg

ID2021_074 Digital veiledningsløsning for fosterdiagnostikk (NIPT)

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
25.05.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_074 Digital veiledningsløsning for gravide – om fosterdiagnostikk, NIPT	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det har vært skissert til fagmiljøet at Helsedirektoratet skal utarbeide informasjon og veiledning om tidlig UL og NIPT
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er stort behov
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	De aktuelle gravide er flinke til å oppsøke informasjon som ligger på offentlige helsesider
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden bør samkjøres med Helsedirektoratets arbeid, det oppleves av fagmiljø at det er usikkerhet om hvem som koordinerer nye metoder
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei, sannsynligvis ikke
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Som nevnt over- Helsedirektoratet kan ha lignende metoder, Ullevål har også utarbeidet noe om NIPT
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Viktig med brukermedvirkning

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Synnøve Lian Johnsen	Seksjonsoverlege UL og fostermedisin	Kvinneklinikken, Helse Bergen
Agnethe Lund	Klinikkoverlege	

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

Usikkert om informasjons/kontaktsskriv skal metodevurderes + se fagmiljøets kommentarer om Helsedirektoratet/Ullevåls rolle og om det foreligger nok dokumentert kunnskap om metoden.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_074 Digital veiledningsløsning- fosterdiagnostikk, NIPT	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	En slik løsning er ikke på plass i Norge i dag.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er et klart behov for en nasjonal digital informasjonsløsning for gravide.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nasjonal fagligsett er det et ønske om at en slik løsning lages/tas i bruk. Det vil være behov for trinnvis informasjon og veiledning til den gravide. Veiledning/informasjon vil foregå både i primærhelsetjenesten, ved lokal sykehusene hvor første trimester ultralyd skal utføres og ved de fostermedisinske sentra. En kvalitetssikret nasjonal digital løsning vil bidra til at kvinnene er kjent med tilbudet, både når det gjelder første trimester ultralyd og NIPT, før første konsultasjon i primærhelsetjenesten og til å hjelpe kvinnene til å ta informerte valg.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	OUS-Avdeling for medisinsk genetikk har laget en animasjonsfilm om det fosterdiagnostiske tilbudt i Norge, med innspill fra aktuelle fagmiljøer i alle regionale helseforetak i Norge. Filmen er tenkt brukt i informasjonsarbeidet både for de gravide og i undervisningssammenheng for ansatte i primærhelsetjenesten og lokal sykehusene.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Den aktuelle digitale løsningen er ikke primært laget for norske forhold og hvis løsningen skal tas i bruk må informasjonen kvalitetssikres og godkjennes av aktuelle

	fagpersoner i Norge. Det er f. eks kun lov å tilby NIPT for trisomi 13, 18 og 21 pr dags dato i Norge. Det må gjøres et grundig arbeid med å tilpasse løsningen de norske forholdene. Det vil i tillegg være ønskelig at en slik løsning inneholder informasjon om de ulike ultralydundersøkelsene som inngår i svangerskapsomsorgen og da spesielt informasjon om første trimester ultralyd.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Blomhoff	Seksjonsleder Seksjon for klinisk genetikk	Avdeling for medisinsk genetikk, OUS

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_074

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.).

[Svangerskapsomsorgen - Helsedirektoratet](#)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Forslaget er etter vår vurdering ikke en metode slik det er definert i Nye metoder.
Helsedirektoratet har oppdrag om å utarbeide informasjon til helsepersonell og gravide/brukerne om NIPT og tidlig ultralyd etter endringene av bioteknologiloven.
Helsedirektoratet arbeider også med oppdatering av de nasjonale retningslinjene for svangerskaps- og fødselsomsorgen i Norge.

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 128-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Klasehodepine (cluster hodepine, Hortons hodepine) er en sjelden hodepine som opptrer anfallsvis og er forbundet med svært intense smerter.
- Transkutan vagusnervestimulering innebærer at et apparat settes mot halsen og stimulerer en gren av vagusnerven for å redusere smerte ved anfall av klasehodepine. Et eksempel på et slikt apparat er gammaCore.
- Behandlingen brukes i tillegg til annen behandling ved behandlingsrefraktær klasehodepine og kan administreres av pasienten selv.
- Brukes både ved å redusere smerte ved anfall og kan også brukes i forebyggende behandling.
- Prevalens 0,5-1 per 1000 i Norge (2500-5000 personer).
- Foreslått i Nye metoder i 2016 (for klasehodepine og migrene) – [ID2016_079](#) (link). Det ble ikke bestilt en nasjonal metodevurdering.
- Kommet mer dokumentasjon på effekten. I England har NICE gjort et arbeid med gjennomgang av evidensgrunnlaget og en kostnadsvurdering ved bruk hos pasienter med klasehodepine. De konkluderer med at metoden anbefales brukt hos selekterte pasienter (men evidensgrunnlaget er begrenset).
- Det finnes også andre typer transkutane vagusnervestimulatorer som stimulerer andre grener av vagusnerven via øre eller supraorbitalt
- Dagens behandling:
 - o Anfallsbehandling: primært triptaner og oksygenbehandling.
 - o Overgangsbehandling inntil forebyggende behandling begynner å virke: Steroider og blokader av nervus occipitalis major
 - o Forebyggende behandling ved hyppige klaseperioder: Verapamil er mest brukt og best dokumentert, andre alternativer er litium og topiramat.
 - o Ved kronisk og hyppig episodisk klasehodepine kan stimulatorbehandling mot ganglion sphenopalatinum være en aktuell behandling. Denne behandlingen tilbys imidlertid ikke i Norge
- Folkehelseinstituttet foreslår å fokusere på gammaCore ved klasehodepine og gjennomføre en hurtig metodevurdering.

Innspill fra kliniker v/ Nevroklinikken AHUS (hele innspillet vedlagt):

- spennende behandlingsmulighet for en pasientgruppe som i praksis ofte har en meget stor sykdomsbyrde og et dårlig behandlingstilbud per i dag.
- Det er flere ulike medikamenter man kan forsøke forebyggende mot klasehodepine, men felles for disse er at de ofte har begrenset effekt og/eller betydelige bivirkninger.
- En del av pasientene må innlegges på legevakst eller i sykehus for smertelindring i dårlige perioder og dette er naturlig nok meget ressurskrevende.
- Fordel med denne metoden av den gir minimalt med bivirkninger, er ufarlig, enkelt kan håndteres av pasienten selv i hjemmet og kan kombineres med all annen behandling.

NYE METODER

Innspill fra kliniker Nevrologisk avdeling, A-HUS (hele innspillet vedlagt):

- Stort behov for nye behandlingsalternativer ved klasehodepine (Cluster hodepine). Denne tilstanden er svært invalidiserende. Aktuelle behandlingsmuligheter innebærer medikamenter med moderat effekt som gir betydelige bivirkninger hos mange
- Pasientene ender ofte opp med å bruke opiater i høye doser da ingenting annet har effekt. Et ikke-medikamentelt behandlingstilbud, som GammaCore, med få bivirkninger og uten interaksjoner med andre medikamenter ville vært et kjærkomment supplement til dagens tilgjengelige behandling

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Ingen erfaring med denne metoden, men transkutan nervestimulering occipitalt / andre plasser kan ha effekt. Enkel å brukes ved epilepsi. Usikker om det er en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Kliniske studier anbefales gjennomført før metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCore)

1.1 Oppsummering

Klasehodepine (cluster hodepine, Hortons hodepine) er en sjelden type hodepine som opptrer anfallsvis og er forbundet med svært intense smerter. Forekomsten i Norge er at anslagsvis 2500-5000 personer har denne sykdommen. Det finnes ulike former for behandling, først og fremst medikamentell, men mange har utilstrekkelig effekt av eksisterende behandling.

Transkutan vagusnervestimulering kan brukes som tilleggsbehandling hos pasienter med behandlingsrefraktær klasehodepine. gammaCore er et håndholdt apparat som legges på halsen og stimulerer en gren av vagusnerven gjennom svak strøm (1). Behandlingen kan brukes for å redusere smerter ved anfall og i forebyggende behandling.

Metoden ble foreslått i systemet for Nye metoder i 2016, men det ble ikke gitt oppdrag om nasjonal metodevurdering (2;3). Senere har det kommet mer dokumentasjon på effekten. I England har National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gjort et arbeid med gjennomgang av evidensgrunnlaget og en kostnadsvurdering ved bruk hos pasienter med klasehodepine (4). De konkluderer med at metoden anbefales brukt hos selekterte pasienter (men evidensgrunnlaget er begrenset).

Det finnes også andre typer transkutane vagusnervestimulatorer. De vi har identifisert stimulerer andre grener av vagusnerven via øre eller supraorbitalt. Denne typen behandling kan også brukes ved andre tilstander, som for eksempel migrene. Enkelte pasienter i Norge bruker slik behandling.

Populasjon: Pasienter med klasehodepine

Komparator: Standard behandling/placebo

Intervensjon: Transkutan vagusnervestimulering med gammaCore

Utfall: Effekt og sikkerhet, kostnader

Forslag til fagekspert: Representant fra Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine (NKH) (leder for kompetansetjenesten er Erling Tronsvik, erling.tronsvik@ntnu.no) og fra den tverrfaglige poliklinikken for hodepinepasienter ved Akershus universitetssykehus.

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:

- 1: **Nevrologi**
- 2: Velg fagområde
- 3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

Kommentar:

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling	
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus	3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>	
Kommentar: Foreslår å fokusere på gammaCore ved klasehodepine. Se for øvrig punkt 2.3 om bestillingsanbefaling.	

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

2B11BID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCor5Be12B)

2.1 Om metoden

- gammaCore er et lite apparat som settes mot halsen og stimulerer en gren av vagusnerven for å redusere smerte ved anfall av klasehodepine. Apparatet kan også brukes i forebyggende behandling.
- Behandlingen er enkel å bruke, har få bivirkninger og kan administreres av pasienten selv.
- Behandlingen brukes i tillegg til annen behandling ved behandlingsrefraktær klasehodepine.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det ble gjort et arbeid av NICE publisert i desember 2019 med gjennomgang av evidens og kostnader, samt behandlingsanbefalinger.
- I dette arbeidet identifiserte man dokumentasjon fra 3 mindre randomiserte studier (2 sham-kontrollerte og 1 åpen-etikette), og noen ikke-randomiserte studier.
- NICE konkluderte med at dokumentasjonen som foreligger tyder på at behandlingen er effektiv, men at dokumentasjonsgrunnlaget er sparsomt. gammaCore ser ut til å ha bedre effekt som akutt behandling enn som forebyggende behandling. Toleransen er god. Ikke alle har effekt av behandlingen, så det anbefales en prøveperiode på 3 måneder for å evaluere om hver enkelt pasient har effekt.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- En metodevurdering vil kunne omfatte kun gammaCore alene eller ulike metoder for transkutan vagusnervestimulering. Man kan fokusere på klasehodepine alene eller sammen med migrene. Da dette er en behandling som ser ut til å ha et begrenset dokumentasjonsgrunnlag og er forbundet med relativt høye kostnader, foreslås det å fokusere på gammaCore ved klasehodepine i første omgang. Det vil da gjelde et begrenset antall pasienter som har svært invalidiserende hodepine. Ved å inkludere migrene vil det potensielt gjelde et stort antall pasienter, da migrene er hyppig forekommende i befolkningen. Vi har vært i kontakt med Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine og blitt informert om at det i løpet av det neste året sannsynligvis vil opprettes et nasjonalt kvalitetsregister som vil inkludere sjeldne hodepineformer som klasehodepine. Dette kan gi mulighet for å evaluere effekt av behandlingen dersom behandlingen tas i bruk.

3. Beskrivelse av metoden

2B11BID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCor5Be12B)

Generisk navn	Transkutan vagusnervestimulator
Produktnavn	gammaCore
Produsenter	ElectroCore

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	gammaCore er en ikke-invasiv vagusnerve-stimulator som kan brukes i behandling og forebygging av klasehodepine (1). Apparatet er lite og bærbart, det er enkelt å bruke og kan administreres av pasienten selv. Apparatet settes mot halsen (over den cervikale grenen til vagusnerven) etter applisering av en gel og sender lav-volt elektrisk strøm. Hver stimulering varer i omtrent 2 minutter, og behandlingen gjentas 3 ganger ved akutte smerteanfall. Ved forebyggende behandling anbefales behandlingen regelmessig (typisk 2 ganger daglig).
Potensiell nytte	Denne behandlingen kan brukes både som akutt behandling for å kupere anfall og som forebyggende behandling for å redusere anfall. Behandlingen gis i tillegg til den øvrige behandlingen hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av eksisterende behandling (4).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det er ikke rapportert om alvorlige uønskede hendelser fra eksisterende studier (4).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Klasehodepine (også kalt clusterhodepine og Hortons hodepine) er en sjelden type hodepine som gir svært intense smerter (5). Den intense smerten gjør at tilstanden ofte omtales som «selvmordshodepine». Sykdommen kjennetegnes av kortvarige episoder med sterke smerter bak og rundt ett øye og samtidig autonome symptomer fra ansiktet på samme side som blant annet svette, rødme, hengende øyelokk, små pupiller og tåreflod. Anfallsvarighet er vanligvis på 15-180 minutter, og anfallshyppighet er fra en gang annen hver dag til flere ganger daglig i sykdomsaktive perioder. De sykdomsaktive periodene varer fra noen uker til måneder, og man kan være symptomfri i noen måneder eller år. Noen pasienter har anfall bare en gang i livet, mens andre har hyppige tilbakefall. Omtrent 10-15% av pasientene har kronisk klasehodepine. Menn rammes 3 ganger så ofte som kvinner, og sykdommen debuterer vanligvis i alderen 20-40 år, men den er beskrevet i alle aldre. Det anslås at prevalensen ligger på 0,5-1 per 1000, det vil si at 2500-5000 nordmenn lider av denne sykdommen (5).
Dagens behandling	Som anfallsbehandling brukes primært triptaner og oksygenbehandling (6;7). Steroider og blokader av nervus occipitalis major kan brukes som overgangsbehandling inntil forebyggende behandling begynner å virke. Ved hyppige klaseperioder gis forebyggende behandling. Verapamil er mest brukt og best dokumentert, andre alternativer er litium og topiramat. Ved kronisk og hyppig episodisk klasehodepine kan stimulatorbehandling mot ganglion sphenopalatinum være en aktuell behandling. Denne behandlingen tilbys imidlertid ikke i Norge. Et lite antall pasienter har tidligere fått innvilget denne behandlingen i Danmark, men ifølge nevrolog ved St. Olavs Hospital har firmaet gått konkurs og dermed tilbys ikke denne behandlingen lenger. Botulinumtoksin-injeksjoner kan også tenkes å være en aktuell behandling, men dette er foreløpig på forskningsstadiet. Det gjøres en stor europeisk studie på dette hvor Norge også deltar.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

4. Dokumentasjonsgrunnlag

2B11BID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCor5Be12B)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I arbeidet fra NICE fra desember 2019 ble det identifisert flere studier med totalt 410 pasienter med klasehodepine (4). Tre av disse studiene var randomiserte kontrollerte studier (8-10). Vi identifiserte også 3 randomiserte studier i vårt orienterende litteratursøk på transkutan vagusnervestimulering. Alle var studier av gammaCore. Vi identifiserte flere systematiske oversikter fra de siste årene som omhandler transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (11-13). Det finnes også flere systematiske oversikter og randomiserte studier av transkutan vagusnervestimulering ved migræne.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<u>Transkutan vagusnervestimulering:</u> <i>ID2016_079 Transkutan vagusnervestimulering i behandling av klasehodepine og migræne</i> ble sendt inn som forslag til det nasjonale systemet for Nye metoder i 2016 (2). I referat fra Bestillerforum ble det bemerket ulike oppfatning om behov i de ulike RHFene. Det ble ikke gitt som oppdrag, men anført at saken avventes og eventuelt må meldes inn på nytt senere (3). St. Olavs hospital gjorde i 2016 en mini-metodevurdering av supraorbital vagusnervestimulering ved migræne (Cefaly®). De konkluderte med at metoden ikke bør innføres på bakgrunn av foreløpig svakt dokumentasjonsgrunnlag, men ønske om å kjøpe inn et begrenset antall for i første omgang å erverve mer kunnskap og erfaring med metoden (14). <u>Andre behandlinger ved klasehodepine:</u> <i>ID2015_048 Stimulatorbehandling ved medikamentelt intraktable klasehodepine</i> ble gitt i oppdrag som en hurtig metodevurdering i det nasjonale systemet for Nye metoder i 2015, men saken ble avsluttet i 2017 da produsenten ikke leverte dokumentasjon (15). I 2017 ble det gjennomført en mini-metodevurdering av dette ved St. Olavs Hospital (16). Ifølge kontakt med nevrolog ved St. Olavs Hospital i forbindelse med dette metodevarselet har produsenten gått konkurs, og behandlingen er derfor ikke lenger tilgjengelig.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	National Institute for Health and Care Excellence i England publiserte en såkalt "Medical technologies guidance" på gammaCore ved klasehodepine i desember 2019, med evidensbaserte anbefalinger (4). NHS i Skottland publiserte guidelines basert på dette arbeidet i 2021.
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

Publikasjoner ved revurdering	
4.5 Referanser	

1. gammaCore [lest 23.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.gammacore.com/>
2. Metodevarsel: Transkutan vagusnervestimulering i behandling av klasehodepine og migrene: Mednytt [lest 21.04.2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2016_079_Transkutan%20vagusnervestimulering.pdf
3. Referat Nye metoder 14. november 2016 - Sak 134-16 [lest 21.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Referat%20Bestillerforum%2014.11.2016.pdf>
4. gammaCore for cluster headache. Medical technologies guidance: National institute fore Health and Care Excellence [lest 23.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg46>
5. Alstadhaug KB, Ofte HK. Cluster headache. Tidsskr Nor Lægeforen 2015;135(15):1361-4.
6. Aamodt AH, Bjørk MH, Alstadhaug KB, Eldøen G, Dueland AN, Poole T, et al. Practical management of headache. Tidsskr Nor Lægeforen 2019;139(7).
7. Klasehodepine og andre trigeminal-autonome hodepiner-TACS: Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) [oppdatert 28.10.2020; lest 21.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/hodepine/klasehodepine-og-andre-trigeminal-autonome-cephalgier-tacs/klasehodepine-og-andre-trigeminal-autonome-hodepiner/#reference-30>
8. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. Headache 2016;56(8):1317-32.
9. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. J Headache Pain 2017;18(1):22-.
10. Goadsby PJ, de Co IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. Cephalalgia 2018;38(5):959-69.
11. Lai YH, Huang YC, Huang LT, Chen RM, Chen C. Cervical Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Migraine and Cluster Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuromodulation 2020;23(6):721-31.
12. de Co IF, Marin JC, Silberstein SD, Friedman DI, Gaul C, McClure CK, et al. Differential efficacy of non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A meta-analysis. Cephalalgia 2019;39(8):967-77.
13. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(7):796-804.
14. Forebygging og behandling av migrene ved supraorbital transcutan nervestimulering med Cefaly (september 2016): Minimetodevurdering.no [lest 23.04.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok>
15. Stimulatorbehandling ved medikamentelt intrakabel klasehodepine: Nye metoder [lest 21.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/stimulatorbehandling-ved-medikamentelt-intrakabel-klasehodepine>
16. Stimulatorbehandling av sphenopalatingangliet (SPG) ved medikamentelt intrakabel klasehodepine: Den nasjonale databasen for mini-metodevurdering [lest 21.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok>

5. Versjonslogg	
2B11BID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCor5Be12B)	
5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

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](mailto:for_innsending).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_075
Metodens tittel:	Transkutan vagusnervestimulator ved klasehodepine

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Susanne Gerner-Mathisen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nevroklinikken Ahus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	suge@ahus.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Meget godt innspill, spennende behandlingsmulighet for en pasientgruppe som i praksis ofte har en meget stor sykdomsbyrde og et dårlig behandlingstilbud per i dag.

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: Pasienter med kjent klasehodepine eller alvorlig hodepine hvor man mistenker en mulig komponent av klasehodepine i kombinasjon med for eksempel migrene

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

Beskriv kortfattet: Det er flere ulike medikamenter man kan forsøke forebyggende mot klasehodepine, men felles for disse er at de ofte har begrenset effekt og/eller betydelige bivirkninger. Mange har derfor kombinasjon av begrenset effekt og bivirkninger. En del av pasientene må innlegges på legevakt eller i sykehus for smertelindring i dårlige perioder og dette er naturlig nok meget ressurskrevende.

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: Viktig å evaluere behandlingseffekten og i hvilken grad pasientene har behov for stimulatoren slik at de eventuelt kan komme andre til gode. Svært stor fordel av behandlingen gir minimale bivirkninger, er ufarlig, enkelt kan håndteres av pasienten selv i hjemmet og kan kombineres med all annen behandling.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Klasehodepinepasienter er ofte underbehandlet til tross for meget stor sykdomsbyrde. En nytt behandlingstilbud som dette vil kunne gi pasientene mye bedre behandling.

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:

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [for innsending](mailto:sekretariatet@nyemetoder.no).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_075
Metodens tittel:	Transkutan vagusnervestimulering

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kjersti Grøtta Vetvik
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nevrologisk avdeling Ahus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Kjersti.grotta.vetvik2@ahus.no/91398920

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Stort behov for nye behandlingsalternativer ved klasehodepine (Cluster hodepine). Denne tilstanden er svært invalidiserende. Aktuelle behandlingsmuligheter innebærer medikamenter med moderat effekt som gir betydelige bivirkninger hos mange. Et eksempel er Verapamil som er førstevalgsbehandling. Utgifter til dette preparatet blir ikke engang dekket av HELFO pga lav evidens. Mange pasienter er underbehandlet eller feilbehandlet. Pasientene ender ofte opp med å bruke opiat i høye doser da ingenting annet har effekt. Et ikke-medikamentelt behandlingstilbud, som GammaCore, med få bivirkninger og uten interaksjoner med andre medikamenter ville vært et kjærkomment supplement til dagens tilgjengelige behandling.

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: ikke meg bekjent

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med episodisk og kronisk klasehodepine. Kan også være aktuelt for pasienter med kronisk migrene med dårlig effekt eller overforbruk av anfallsmedisin.

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

Beskriv kortfattet:

Triptaner og oksygen som anfallsbehandling brukes aktuelt. Overforbruk av triptaner kan forverre hodepine.

Verapamil og Lithium brukes som forebyggende behandling. Moderat effekt og mye bivirkninger. Et ikke-medikamentelt alternativ (SPG-stimulator) er ikke lenger tilgjengelig.

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

Fordeler: mindre bivirkninger, ingen interaksjoner med andre medikamenter.

Trygghet/mindre angst for neste anfall hvis man har en metode som gir rask lindring.

Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Varighet, intensitet og hyppighet av anfall. Livskvalitet og brukervennlighet. Pasienttilfredshet.

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

Innspill til Nye metoder

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

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

2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine (gammaCor5Be)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen om denne, mens transkutan nervestimulering occipitalt/andre plasser kan ha effekt. Enkel å bruke ved epilepsi, så bør kunne prøves ut.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er lite å gå på for de med intraktable plager.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Usikker.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei, det kan man vel ikke si. Studier trengs, men vil nokså raskt kunne si om det er effekt eller ikke.
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?	Svært invalidiserende tilstand.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sara Maria Mathisen	Seksjonsoverleg PhD	Nevrologisk avdeling Stavanger Universitetssykehus

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

Kliniske studier anbefales gjennomført før metodevurdering

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_075

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 129-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_077 Tecovirimat til behandling av ortopoxvirus sykdom

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. I USA har legemiddelet fått godkjenning for behandling av kopper av FDA.
- Legemiddelform: Kapsel
- Tecovirimat hemmer virusreplikasjon ved å hemme viral envelope protein p37.
- Det finnes ingen spesifikk behandling ved kopper eller apekopper i dag. Ved kopper gir vaksinasjon innen fire dager etter første eksponering noe beskyttelse mot infeksjon og hindrer vanligvis dødsfall.
- Familien poxviridae omfatter variolavirus (koppevirus), kukoppevirus og apekoppevirus som tilhører slekten ortopoxvirus.
- SLV har viser til at det foreligger resultater fra tre studier som har overlevelse som hovedutfallsmål og en fase III-studie med sikkerhet og toleranse som hovedutfallsmål.
- Dette er et beredskapslegemiddel.
- Legemiddelverket har ikke noen bestillingsanbefaling i metodevarselet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er et klinisk behov for metoden til bruk ved utbrudd av kopper (utryddet med finnes lagret et par steder og kan syntetiseres de novo), eller smitte av mennesker med kukopper og apekopper er tecovirimat et aktuelt middel. Kan også vurderes til behandling av vaksinebivirkninger med norsk forhåndslagret førstegenerasjons koppevaksine.

-Kopper er i dag den mest fryktede infeksjonen som kan gi pandemi. Norge har et betydelig vaksinelager av førstegenerasjonsvaksine og noe av tredjegerasjonsvaksine, men ikke medikamenter. USA har beredskapslager av tecovirimat, og det bør vurderes å opprette dette også i Norge.

- Det foreligger ikke kliniske studier hos syke med orthopoxvirus, kun studier på sikkerhet og toleranse. Det finnes data på behandlingseffekt fra dyrestudier. I dette fagfeltet kan det imidlertid være data som ikke publiseres, da forskning knyttet til biovåpen ofte er hemmelig.

-Forhåndslagring bør vurderes og en metodevurdering kan være aktuelt i den sammenheng. I tillegg til kopper er middelet relevant for beredskap mot zoonotiske orthopoxvirusinfeksjoner. I påvente av godkjenning fra EMA vil det kunne bli aktuelt med direkteimport fra USA om det skulle oppstå et utbrudd med forgreninger til Norge, men middelet antas å kunne være vanskelig å skaffe ved et større globalt utbrudd.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Det er lite forskning på denne typen sykdommer, få publikasjoner.
- Burde finnes på lager i Norge som nasjonal beredskap både med tanke på bioterrorisme med koppevirus og importtilfeller andre for eksempel apekopper.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene siden behandlingen må skje i isolasjon på sykehus.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tecovirimat til behandling av orthopoxvirusykdom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). I USA har legemiddelet fått godkjenning for behandling av koppper av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
J05AX24
Virkestoffnavn:
Tecovirimat
Handelsnavn: NA
Legemiddelform: kapsler
MT-søker/innehaver: SIGA Technologies (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Familien poxviridae omfatter variolavirus (koppevirus), kukoppevirus og apekoppevirus som tilhører slekten orthopoxvirus (2). Kopper er en svært smittsom og alvorlig sykdom som forårsakes av koppeviruset. Verdens helseorganisasjon erklærte i 1980 at kopper var utryddet, men det er frykt for at virus kan finnes illegalt forskjellige steder og kan benyttes ved bioterrorisme. Kopper opptrer som to ulike former; variola major og variola minor. Klinisk er de vanskelig å skille, men letaliteten er betydelig høyere hos uvaksinerte ved variola major (20-40%) enn ved variola minor (<1%).

Andre virus i samme familie, f.eks apekoppeviruset kan gi liknende, men mindre alvorlige, infeksjoner. Sykdommen er betydelig mindre smittsom og gir langt lavere dødelighet enn kopper. Sykdommen kan forekomme som mindre utbrudd i regnskogsområder i sentrale og vestlige deler av Afrika, særlig i Den demokratiske republikk Kongo. Tilfeller blant mennesker har blitt rapportert i et økende antall land i Vest- og Sentral-Afrika de siste årene. Det viktigste, kjente reservoaret for viruset i Afrika er gnagere, ekorn og primater. I 2018 ble tilfeller av sykdommen for første gang påvist i Europa hos to reisende fra Nigeria til Storbritannia.

Kukopper er en sykdom hos dyr og kan forårsake sår hos dyret. Viruset er ikke endemisk hos storfe, og gnagere er sannsynligvis reservoar for viruset. Katter som smittes av gnagere er den vanligste kilde for smitte til mennesker som kan utvikle hudsår. Kukoppevirusinfeksjon forløper som en koppevaksinasjon hos mennesket. Kukopper forekommer sjeldent i Norge, siste humane tilfellet var i 1994. Kukopper smitter ikke fra person til person.

Dagens behandling (2)

Ved kopper: Basale smittevernrutiner. Det finnes ingen spesifikk behandling, men vaksinasjon innen fire dager etter første eksponering gir noe beskyttelse mot infeksjon og hindrer vanligvis dødsfall.

Ved apekopper: Basale smittevernrutiner. Det er ingen spesifikk behandling for apekopper. Sykdommen er vanligvis mild og de fleste smittede vil bli friske uten behandling i løpet av noen uker. Noen vil utvikle hudarr.

Virkningsmekanisme

Tecovirimat hemmer virusreplikasjon (kopiering) ved å hemme viral envelope protein p37 (1).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av orthopoxvirus sykdom (1,4)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Cynomolgus Macaques (N=24)	Tecovirimat (3, 10 eller 20 mg / kg) eller vehicle ble administrert med oral sonde 4 dager etter intravenøs MPXV Zaire 79 (apekoppper) infeksjon (5 x 10 ⁷ pfu), i 14 dager.	Placebo/vehicle	Overlevelse	FY10-087	Resultater foreligger (3)
Cynomolgus Macaques (N=25)	Apene ble intravenøst infisert med 5,0 x 10 ⁷ PFU av Zaire 79-stammen av MPXV på dag 0. Apene mottok tecovirimat 10 mg / kg med oral sonde på dag 4 (gruppe 2), 5 (gruppe 3) og 6 (Gruppe 4) etter inokulering og fortsatte å motta doser en gang daglig i 14 dager	Placebo/vehicle Gruppe 1	Overlevelse	SR10-038F	Resultater foreligger (3)
Cynomolgus Macaques (N=21)	Apene ble infisert intravenøst med 5,0 x 10 ⁷ PFU av Zaire 79-stammen av MPXV på dag 0. Apene fikk tecovirimat 10 mg / kg med oral sonde i 3, 5, 7 eller 10 påfølgende dager som begynte dag 4 etter inokulering.	Placebo/vehicle Gruppe 1	Overlevelse	SR10-037F	Resultater foreligger (3)
Voksne pasienter mellom 18 og 80 år (N=449)	Tecovirimat, 600 mg kapsler, administrert oralt to ganger daglig i 14 dager	Placebo kapsler, administrert oralt	Sikkerhet og toleranse	NCT02474589 Multicenter, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III studie SIGA246-008	Resultater foreligger (3)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1)

4. Referanser

1. Service SP. Tecovirimat [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tecovirimat/> - updated 17 December 2020].
2. Folkehelseinstituttet. Kopper og andre poxviridae-infeksjoner - veileder for helsepersonell [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/kopper-og-andre-poxviridae-infeksjo/>]. 2018.
3. Groenbach DW HK, Rose EA et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. The New England Journal of Medicine 2018.
4. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 22-25 February 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22.02.2021]. [Publication Agenda CHMP 22-25 February 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_077: <i>tittel</i> ID2021_077 Tecovirimat til behandling av ortopoxvirusykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	CBRNE-senteret er kjent med at tecovirimat er godkjent av FDA og at det finnes et beredskapslager av dette i USA. Tecovirimat er nevnt som mulig behandling av kopper i Nasjonal faglig retningslinje for håndtering av CBRNE-hendelser med personskade (2017).
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, ved utbrudd av kopper (utryddet med finnes lagret et par steder og kan syntetiseres de novo), eller smitte av mennesker med kukopper og apekopper er tecovirimat et aktuelt middel. Kan også vurderes til behandling av vaksinebivirkninger med norsk forhåndslagret førstegenerasjons koppevaksine.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Forhåndslagring bør vurderes og en metodevurdering kan være aktuelt i den sammenheng. I tillegg til kopper er middelet relevant for beredskap mot zoonotiske orthopoxvirusinfeksjoner. I påvente av godkjenning fra EMA vil det kunne bli aktuelt med direkteimport fra USA om det skulle oppstå et utbrudd med forgreninger til Norge, men middelet antas å kunne være vanskelig å skaffe ved et større globalt utbrudd.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger ikke kliniske studier hos syke med orthopoxvirus, kun studier på sikkerhet og toleranse. Det finnes data på behandlingseffekt fra dyrestudier. I dette fagfeltet kan det imidlertid være data som ikke publiseres, da forskning knyttet til biovåpen ofte er hemmelig.

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Cidofovir og brincidofovir er andre aktuelle medikamenter til de samme indikasjonene, men er ikke godkjent noe sted på denne indikasjon etter det vi kjenner til.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kopper er i dag den mest fryktede infeksjonen som kan gi pandemi da sykdommen er svært smittsomt med høy dødelighet. Norge har et betydelig vaksinelager av førstegenerasjonsvaksine og noe av tredjegerasjonsvaksine, men ikke medikamenter. USA har beredskapslager av tecovirimat , og det bør vurderes å opprette dette også i Norge.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Oona Dunlop og Arne Broch Brantsæter	Overlege Fungerende senterleder	CBRNE-senteret, OUS CBRNE-senteret, OUS
Anne Maagaard	Avdelingsleder	Avd. for infeksjonsmedisin, OUS

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_077 Tecovirimat til behandling av orthopoxvirus sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Hvis man med metoden mener klinisk bruk av dette medikamentet, så kan det være aktuelt å ha medikamentet i beredskap nasjonalt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	I de siste årene har det vært importtilfeller av apekopper i Europa og USA. Risiko for videre smitte til sykehuspersonell. Sjeldne sykdommer kan være vanskelige å gjenkjenne, dermed øker smitterisikoen i ikke-endemiske land ved undersøkelse og behandling av slike pasienter. Bør være tilgjengelig på et beredskapslager.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er lite forskning på denne typen sykdommer, få publikasjoner.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Symptomatisk behandling. Koppevaksine kan vurderes til sykehusansatte ved koppetilfeller, tilgjengelig på FHI.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Medikamentet er godkjent i USA på bakgrunn av data på dyrestudier og sikkerhetsresultater i humane studier.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Burde finnes på lager i Norge som nasjonal beredskap både med tanke på bioterrorisme med koppevirus og importtilfeller andre for eksempel apekopper.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Raisa Hannula	Avdelingssjef/avdelingsoverlege	Avdeling for infeksjonssykdommer, St Olavs hospital

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

Bør ikke prioriteres for metodevurdering, men vurderes som beredskapslegemiddel i Norge

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_077

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene siden behandlingen må skje i isolasjon på sykehus

Saksnummer 130-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_078 Sacituzumab govitecan til behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under hos EMA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Virkestoffet et antistoff-legemiddelkonjugat bestående av hRS7, et humanisert antistoff som binder til trophoblast celleoverflate antigen (TROP-2), og SN-38 som er den aktive metabolitten til irinotekan
- Trippelnegativ brystkreft er en av undergruppene av brystkreft, og forekommer hos omtrent 15 % av pasientene.
- Identifisert en kliniske fase III-studie som ble avsluttet i desember 2020 og fra hvilken publisasjon foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.06.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Sacituzumab govitecan til behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01X
Virkestoffnavn:
Sacituzumab govitecan
Handelsnavn: NA
Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Gilead Sciences (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Brystkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner (2). I 2019 var det 3 726 nye tilfeller av brystkreft i Norge (hos kvinner; i tillegg 27 menn). Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. For årene 2015–2019 var fem års relativ overlevelse 100 % ved stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 34,0 % hvis det forelå fjernspredning på diagnose-tidspunktet. For de fleste tilfeller av brystkreft vil det ta mange år fra de første mikroskopiske forandringene til det utvikles en kul i brystet eller spredning (3). Veksthastighet og spredningstendens varierer. Etter hvert vil brystkreftceller infiltrere lokalt vev. Cellene kan rive seg løs og gi metastaser (spredning) i regionale lymfeknuter i armhule, omkring kragebenet eller bak brystbenet.

Trippelnegativ brystkreft er en av undergruppene av brystkreft, og forekommer hos omtrent 15 % av pasientene (4).

Trippelnegativ brystkreft vil si at kreftcellene mangler «mottakere» (reseptorer) som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede (eller kun i små mengder er til stede) i cellene. Dette gjør at hormonblokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinene, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft er noe mer hissig og kan spre seg oftere enn den mest vanlig forekommende brystkrefttypen.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2021 (2). Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon, å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig å forlenge overlevelsen.

Hos pasienter med tidligere ubehandlet, metastatisk trippelnegativ brystkreftsykdom og PD-L1 positiv status, anbefales behandling med nab-paklitaxel (100 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke) i første linje (2). For øvrige pasienter benyttes enten antracyklinholdige regimer (epirubicin + syklofosamid, epirubicin, doxorubicin) eller taksaner (docetaxel, paklitaxel, nab-paklitaxel). Ved påvist kimcelle BRCA mutasjon anbefales bruk av karboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje. Avhengig av hva som er benyttet i 2. linje kan kapecitabin, vinorelbin, eribulin og gemcitabin være aktuelt i 3. linje.

Virkningsmekanisme	Sacituzumab govetican er et antistoff-legemiddel konjugat bestående av hRS7, et humanisert antistoff som binder til trophoblast celleoverflate antigen (TROP-2), og SN-38 som er den aktive metabolitten til irinotekan (1).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom (5)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [multisenter, åpen, randomisert, kontrollert (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med trippelnegativ brystkreft som har mottatt to tidligere behandlinger for avansert/metastatisk sykdom (N = 529)	Sacituzumab govitecan 10 mg/kg intravenøst (IV) på dag 1 og dag 8 hver 21-dagers syklus	Behandlers valg av én av følgende: a) eribulin 1,4 mg/m ² IV på dag 1 og dag 8 hver 21-dagers syklus, b) kapecitabin 1 000 – 1 250 mg/m ² peroralt to ganger daglig på dag 1-14 hver 21-dagers syklus, c) gemcitabin 800 – 1 200 mg/m ² IV på dag 1, dag 8 og dag 15 hver 28-dagers syklus eller d) vinorelbin 25 mg/m ² IV på dag 1 hver uke	Progresjonsfri overlevelse ¹ (PFS), Totaloverlevelse ² (OS) og objektiv responsrate ² (ORR)	NCT02574455 , ASCENT, (Fase III-studie)	Avsluttet desember 2020 Publikasjon foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt –	- Det finnes én ferdigstilt metodevurdering om et annet virkestoff til behandling av trippelnegativ brystkreft hos PD-L1 positive (se Nye metoder ID2019 002)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering (6)
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7)

¹ Primært utfallsmål

² Sekundært utfallsmål

4. Referanser

- (1) Sacituzumab govitecan [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29. mars 2021; lest 07. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sacituzumab-govitecan/>
- (2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2977
- (3) Brystkreft [nettdokument]. Store Medisinske Leksikon, SNL. [oppdatert 25. oktober 2020; lest 22. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/brystkreft>
- (4) Trippel-negativ brystkreft [nettdokument]. Brystkreftforeningen [lest 22. april 2021]. Tilgjengelig fra: [https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft#:~:text=Trippel%2Dnegativ%20brystkreft%20forekommer%20hos,er%20til%20stede\)%20i%20cellene.](https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft#:~:text=Trippel%2Dnegativ%20brystkreft%20forekommer%20hos,er%20til%20stede)%20i%20cellene.)
- (5) Agenda – CHMP agenda of the 22-25 February 2021 meeting [nettdokument]. European Medicines Agency [lest 22. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-february-2021-meeting_en.pdf
- (6) Sacituzumab govitecan for treating metastatic or unresectable triple-negative breast cancer after 2 or more therapies (ID3942) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10829). [lest 07. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10829>
- (7) [Sacituzumab govitecan for metastatic or unresectable locally advanced triple-negative breast cancer – third line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 9546.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	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 ID2021_078

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden... 1.6.2021 NEI ☐

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

Saksnummer 131-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_079 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse og gjelder en ny kombinasjon. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Pembrolizumab - pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og konsentrat til infusjonsvæske. Lenvatinib – kapsel.
- Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 90 % av alle maligne nyresvulster.
- I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Median alder ved diagnose er ca. 67 år.
- Pembrolizumab: er et humanisert monoklonalt antistoff. Lenvatinib: er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer.
- Dagens behandling:
 - o Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom.
 - o Ved metastatisk og avansert nyrekreft finnes flere systemiske behandlinger tilgjengelig både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger.
- Identifisert en fase III studie. Publiserte resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC) kan påvirkes. Under oppdatering. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og gjelder en ny kombinasjon av kjente og markedsførte virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1-4).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
(I) L01XC18; (II) L01EX08

Virkestoffnavn:
(I) Pembrolizumab; (II)
Lenvatinib

Handelsnavn:
(I) Keytruda; (II) Kispplx

Legemiddelform:
(I) Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
og konsentrat til
infusjonsvæske,
oppløsning; (II) Kapsel,
hard

MT-søker/innehaver:
(I) MSD; (II) Eisai
(1,2,10,11)

1.3 Metodetype

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Kreft i nyrer, urinveier og
mannlige kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er de viktigste prognostiske faktorene. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret. I Norge ble det registrert 911 nye tilfeller av nyrekreft i 2019, hvorav 639 hos menn og 272 hos kvinner. Dette tilsier at i overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder (5-7).

Dagens behandling

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra Helsedirektoratet fra 2015 (5). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte kliniske eksperter ikke oppdatert med hensyn til dagens praksis.

Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse, og pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert/metastatisk RCC: pazopanib, sunitinib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus. I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib indikasjon til bruk i førstelinje. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) ble denne besluttet (17.06.2019) ikke innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (8). Tilsvarende gjelder at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib ble besluttet (31.08.2020) ikke innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av avansert nyrecellekarsinom (9).

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab: er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø. Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller (10).

Lenvatinib: er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKer forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvekstfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. I kreftmodeller hos mus gir kombinasjonen av lenvatinib og en PD-1-hemmer reduksjon i tumorassosierte makrofager, økning i aktiverte cytotoxiske T-celler, og gir en større antitumoraktivitet enn hvert av legemidlene alene (11).

Tidligere godkjent indikasjon (10,11)

Pembrolizumab (Keytruda) har allerede markedsføringstillatelse (MT) til behandling av nyrecellekarsinom (RCC) med følgende godkjente indikasjon:

- i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne.

Pembrolizumab (Keytruda) er også indisert til behandling av enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) og kolorektalkreft (CRC) (10).

Lenvatinib (Kisplyx) har allerede MT for følgende godkjente indikasjon:

- i kombinasjon med everolimus til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) etter én tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (11).

Mulig indikasjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne (1-4).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Studien er en randomisert, åpen, fase III-studie som sammenlikner kombinasjonene lenvatinib og pembrolizumab eller lenvatinib og everolimus versus sunitinib (monoterapi) som førstelinjebehandling hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC). Dette metodevarslet omhandler kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/lenvatinib.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med avansert nyrecellekarsinom (RCC) med klarcellet histologi, (n=1069)	Lenvatinib 20 mg peroralt 1x daglig + pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uke; eller (Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg begge peroralt 1x daglig)	Sunitinib 50 mg 1x daglig (4/2 sykklus; 4 uker på behandling, deretter 2 ukers opphold)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) opptil ca. 47 mnd. En rekke sekundære utfallsmål, bl.a. objektiv responsrate (ORR) og totaloverlevelse (OS)	NCT02811861 ; EudraCTnr 2016-000916-14; E7080-G000-307; KEYNOTE-581; (CLEAR) Fase III	Studien forventes avsluttet i april 2021. Publiserte resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er en av flere nye metoder til behandling av nyrecellekarsinom (RCC). - Kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab (Keytruda) + aksitinib (Inlyta) har tidligere vært gjennom nasjonal metodevurdering for indikasjonen RCC og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2019_045). Tilsvarende gjelder også for kombinasjonsbehandlingene ipilimumab (Yervoy) + nivolumab (Opdivo) og avelumab (Bavencio) + aksitinib (Inlyta) (se NyeMetoder ID2018_006 og ID2019_065). - Kombinasjonsbehandlingen lenvatinib (Kispilix) + everolimus er til nasjonal metodevurdering for indikasjonen RCC (for status se NyeMetoder ID2017_072). Tilsvarende gjelder også for kombinasjonsbehandlingen kabozantinib (Cabometyx) + nivolumab (Opdivo) (for status se NyeMetoder, ID2020_105). - Pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Kispilix) har for øvrig vært og/eller er til nasjonal metodevurdering for en rekke andre indikasjoner.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (12). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (13).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,2,14).

4. Referanser

- 1) Pembrolizumab - Keytruda - Advanced renal cell carcinoma - first-line in combination with lenvatinib. Specialist Pharmacy Service, SPS. (31.03.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- 2) Lenvatinib - Kispilix - Advanced renal cell carcinoma in adults - first-line in combination with everolimus or pembrolizumab. Specialist Pharmacy Service, SPS. (26.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/>
- 3) Keytruda - pembrolizumab - EMEA/H/C/003820/II/0104. EMA. (19.04.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
- 4) Kispilix - lenvatinib - EMEA/H/C/004224/II/0045. EMA. (19.04.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
- 5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
- 6) European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2021). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
- 7) Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Kreftregisteret. (Oktober 2020). Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
- 8) Kabozantinib (Cabometyx) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (17.06.2019). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>
- 9) Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. (31.08.2020). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/etoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>
- 10) Preparatomtale Keytruda (pembrolizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- 11) Preparatomtale Kispilix (lenvatinib). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispilix-epar-product-information_no.pdf
- 12) Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, Schuettfort VM, Laukhtina E, Egawa S, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2021 Mar 20:S2588-9311(21)00045-6. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d803d102d5b9d98e3c83d0ad9c5445d6c8bc08c0>
- 13) Lenvatinib with everolimus or pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma (ID3760). In development (GID-TA10629). National Institute for Health and Care Excellence. (23.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10629/documents>
- 14) Lenvatinib in addition to everolimus or pembrolizumab for advanced renal cell carcinoma – First line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 13252. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/lenvatinib-in-addition-to-everolimus-or-pembrolizumab-for-advanced-renal-cell-carcinoma-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_079

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC), under oppdatering

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 132-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse og ny kombinasjon. Foreløpig ikke MT i Norge og EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Pembrolizumab – pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Lenvatinib – kapsel.
- Pembrolizumab: er et humanisert monoklonalt antistoff. Lenvatinib: er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer.
- I 2018 fikk 797 kvinner livmorkreft i Norge – fjerde hyppigste kreftform hos kvinner i Norge.
- Dagens behandling er kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel.
- Identifisert to fase III studier. Estimert ferdig i 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for tilbud om evidensbasert behandling for pasienter med residiv av livmorkreft.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering anbefales når resultat på fase 3 studier foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden da endometriecancer er den hyppigste gynekologiske kreftformen med en økende insidens. Det er ingen målrettet behandling godkjent for denne gruppen, og pasienter med avansert eller tilbakevendende kreft har dårlig prognose (median totaloverlevelse <1år). Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Overlevelsesgevinst på rundt 7 mndr i pasienter uavhengig av MMR (mis match repair) status.

Oslo universitetssykehus planlegger en prospektiv kohortstudie av alle pasienter som behandles med immunterapi eller kombinasjoner i klinisk praksis etter hvert. Denne kohorten vil generere både viktige «real life data» og en longitudinell biobank for forskning relatert til prediktive markører. Det er i samarbeid med firma, og den nordiske studiegruppen (NSGO) har planlagt undervisning mtp. virking og bivirkninger når kombinasjonen introduseres som en del av standardbehandlingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og en ny kombinasjon av to kjente virkestoff. Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [1, 2][12, 13, 14].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18 og L01EX08

Virkestoffnavn:
pembrolizumab og lenvatinib

Handelsnavn: Keytruda og Lenvima

Legemiddelform: Keytruda pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Lenvima kapsel

MT-søker/innehaver:
Keytruda: Merck Sharp & Dohme B.V. [3]
Lenvima: Eisai Ltd. [4]

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
gynekologisk kreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Ethiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Metoden omhandler behandling av pasienter med endometriekreft som har hatt sykdomsprogresjon etter tidligere behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Endometriekreft utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft. Livmorkreft forekommer som genetisk form og sporadisk form med ukjent etiologi. Det første symptomet er ofte postmenopausal blødning (blødning etter at menstruasjon har opphørt) [5]. Risikofaktorer for å utvikle livmorkreft er langvarig, økt (endogen/eksogen) ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling (tamoxifen) [6, 7].

I 2018 fikk 797 kvinner livmorkreft i Norge [8], og det vil si at dette er den 4. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge [5]. Sykdommen rammer i hovedsak eldre kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år. Kreftformen forekommer også hos premenopausale kvinner [6, 7].

Det er ukjent hvor mange pasienter metoden vil være aktuell for.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Dagens behandling for den aktuelle pasientgruppen er kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel [6].

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.[9]

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til enkelte vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-reseptorer, i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektsfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. [10]

Tidligere godkjent indikasjon

Kombinasjonsbehandlingen har ingen tidligere godkjent indikasjon. Pembrolizumab har fra tidligere godkjent indikasjon til enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialit karsinom, plateepitel i hode og hals, nyrecellekarsinom og kolorektalkreft [9]. Lenvatinib har fra tidligere godkjent indikasjon til enkelte typer tyroideakarsinom og hepatocellulært karsinom [10].

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling [11][12].

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det pågår to fase 3 kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients 18 years or older with histologically confirmed diagnosis of endometrial carcinoma, documented evidence of advanced, recurrent or metastatic EC and has radiographic evidence of disease progression after 1 prior systemic, platinum-based chemotherapy regimen for EC. N=827	Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg. Participants will receive pembrolizumab 200 milligram (mg) administered by intravenous (IV) infusion on Day 1 of each 21-day cycle plus lenvatinib 20 mg administered orally (PO) once daily (QD) during each 21-day cycle for up to 35 cycles.	Treatment of Physician's Choice. Participants will receive either of the following treatments: doxorubicin 60 milligram per square meter (mg/m ²) administered by IV on Day 1 of each 21-day cycle for up to a maximum cumulative dose of 500 mg/m ² OR paclitaxel 80 mg/m ² administered by IV on a 28-day cycle: 3 weeks receiving paclitaxel once a week and 1 week not receiving paclitaxel.	PFS (progression free survival) and OS (overall survival)	NCT03517449 Phase 3	Estimated January 2023
Patients 18 years or older with Stage III, Stage IV, or recurrent, histologically-confirmed endometrial carcinoma with disease that is either measurable or nonmeasurable but radiographically apparent, per RECIST 1.1 as assessed by BICR N = 875	Levatinib + pembrolizumab Participants receive lenvatinib daily and pembrolizumab once at the start of each 3-week treatment cycle.	Paclitaxel + Carboplatin Participants receive paclitaxel and carboplatin once at the start of each 3-week treatment cycle.	PFS and OS	NCT03884101 Phase 3	Estimated April 2023

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder for endometriekreft/livmorkreft er foreslått til nasjonal metodevurdering. For status, se Nye Metoder: ID2020_086 Dostarlimab , ID2021_032 Trastuzumab - Indikasjon III
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering: Lenvatinib with pembrolizumab for previously treated advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer (ID3811) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10692). [oppdatert 25. november 2020; lest 09. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10692/documents
Metodevarsel	- Det foreligger flere relevante metodevarsler: Lenvatinib in combination with pembrolizumab for advanced endometrial cancer – second line . Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 5245. Lenvima · Endometrial cancer - second-line combination therapy with pembrolizumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 26. februar 2021; lest 08. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/ Pembrolizumab: Keytruda · Endometrial cancer - second-line combination therapy with lenvatinib [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 31. mars 2021; lest 08. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/

4. Referanser

1. Keytruda (pembrolizumab), EMA [oppdatert 11-2019]. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_en.pdf.
2. Lenvima (lenvatinib), EMA [oppdatert 07-2018]. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lenvima-epar-medicine-overview_en.pdf.
3. Keytruda, Felleskatalogen [oppdatert 09.04.2021]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/keytruda-msd-602857>.
4. Lenvima, Felleskatalogen [oppdatert 03.12.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/lenvima-eisai-601768>.
5. Livmorkreft, Kreftlex. Available from: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>.
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. 2020; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
7. Livmorkreft, Gynkreftforeningen. Available from: <https://www.gynkreftforeningen.no/livmor/>.
8. Cancer in Norway 2018, Cancer Registry of Norway. 2019; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
9. Keytruda preparatomtale, EMA. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
10. Lenvatinib preparatomtale, EMA Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_no.pdf.
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY ACCEPTS THE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR TWO ADDITIONAL INDICATIONS OF ANTI CANCER AGENT LENVATINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AS A TREATMENT FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA AND ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA, Eisai. 2021; Available from: <https://www.eisai.com/news/2021/news202122.html>.
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 19-22 April 2021. [Oppdatert 19. April 2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 19-22 April 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/publication_agenda_chmp_19-22_april_2021_en.pdf)
13. Lenvatinib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert 26.02.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/>
14. Pembrolizumab, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert 11.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_080 ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ingen klinisk erfaring med metoder, og det pågår ikke studier der KKB er involvert med bruk av denne metoden.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er klinisk behov for tilbud om evidensbasert behandling for pasienter med residiv av livmorkreft.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det foreligger ikke resultat på fase 3 studier. Når det foreligger mener vi det bør prioriteres en metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke per nå.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Pembroluzimab alene.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kolseth, Gulowsen, Woie, Thomsen, Iversen, Lamark, Helland.	Overleger	Seksjon for gynekologisk kreft, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

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

Metodevurdering anbefales når resultat på fase 3 studier foreligger

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_080: Pembrolizumab i komb med lenvatinib endometriekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kun gjennom faglitteratur / faglige møter. Metoden er ingen del av standardbehandlingen i Norge.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Endometriecancer er den hyppigste gynekologiske kreftformen med en økende insidens. Det er ingen målrettet behandling godkjent for denne gruppen, og pasienter med avansert eller tilbakevende kreft har dårlig prognose (median totaloverlevelse <1år).
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Siden vi ikke har brukt metoden i klinisk praksis, har vi ingen direkte erfaringer fra pasientbehandlingen. Vi har noe klinisk erfaring med checkpoint hemmere ved enkelte andre diagnoser innen gynekologisk kreft.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Metoden har vist en total overlevelsesgevinst på rundt 7 mndr i pasienter uavhengig av MMR (mis match repair) status. Endometriecancer er blant de kreftformer med høyest frekvens av MSI (mikro satelitt instabilitet) og den gynekologiske kreftformen med de beste resultatene ved immunterapi. Gjelder særlig pasienter / tumor med defekte MMR-gener.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Det foreligger total overlevelse og progresjonsfri overlevelse fra en fase-III-studie hvor man sammenlignet med ikke-platinumbasert kjemoterapi. Behandlingen førte til en doblett responsrate og statistisk signifikant økt progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Det er særlig interessant i den gruppen med intakt MMR siden disse kvinnene ofte responderer dårlig på

	immunoterapi alene. Kontrollarmen som ble valgt, bør imidlertid belyses nærmere mtp regimevalg og dosering av levatinib. Noen pasienter kunne evt ha nytte av ny behandling med platinumbasert kjemoterapi. Dessuten ble pasienten behandlet med 20 mg lenvatinib, mens det opereres med andre doser på andre kreftformer. Studien rapporterer G3 adverse events hos 89% av pasientene sammenlignet med 73% hos pasienter med kjemoterapi. Hos 33% førte toksisitet til seponering av en av stoffene.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Dostarlimab, GSK. ID2020_086
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Oslo universitetssykehus planlegger en prospektiv kohortestudie av alle pasienter som behandles med immunoterapi eller kombinasjoner i klinisk praksis etter hvert. Denne kohorten vil generere både viktige «real life data» og en longitudinell biobank for forskning relatert til prediktive markører. Det er i samarbeid med firma, og den nordiske studiegruppen (NSGO) har planlagt undervisning mtp virking og bivirkninger når kombinasjonen introduseres som en del av standardbehandlingen.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kristina Lindemann	Overlege, 1. amanuensis. Leder av Nasjonal kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi	Avd for gynekologisk kreft, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus
Erik Rokkones	Avd leder, Overlege	Samme

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_080

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, sist oppdatert 20.05.2020. Ny utgave kommer i løpet av kort tid

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 133-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
- Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor).
- 1516 personer rammet av blærekreft i Norge i 2018.
- Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft.
- Omtrent halvparten av pasienter med muskelinfiltrerende kreftsykdom (T2b-T4) som har fjernet blæren vil få tilbakefall av sykdommen innen fem år, og for de fleste skjer dette innen to år. 5 års relativ overlevelse er henholdsvis 75,1 % (menn) og 69,0 % (kvinner) for pasienter diagnostisert i 2009-2013. I 2019 døde 329 pasienter av blærekreft.
- Dagens behandling: Radikal cystektomi (fjerning av blæren) er standardbehandling av muskelinfiltrerende blærekreft. Kjemoterapi som ledd i kurativ behandling kan enten gis før cystektomi til operable pasienter (neoadjuvant behandling) eller etter radikal kirurgi (adjuvant behandling) for å bedre overlevelsen.
- Identifisert en fase III studie. Estimert ferdig i nov. 2026.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Kommentar fra faggruppe: Preliminære resultater av CheckMate 274 studien er svært lovende med hensyn til det primære endepunktet som var sykdomsfri overlevelse. Presentert på Uro-Asco og

NYE METODER

publisert i abstract form (link [her](#)). Blir resultatene bekreftet i endelig publisasjon, vil behandlingen sannsynlig gi en total gevinst og bedret overlevelse for disse pasientene.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 9).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01X C17 Virkestoffnavn: nivolumab Handelsnavn: Opdivo Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakraft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (ratio for menn/kvinner er 3,2 basert på tall fra 2014-2018). Sykdommen forekommer svært sjeldent før 45-50 års alder, og gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Flere livsstilsfaktorer og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste. Risiko for utvikling av blærekreft er også dobbelt så høy for førstegrads familiemedlemmer til blærekreftpasienter (3-4).

I 2018 ble 1 516 personer rammet av blærekreft i Norge. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for risiko for residiv (tilbakefall) og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren til sykdomsgruppens mortalitet. Omtrent halvparten av pasienter med muskelinfiltrerende kreftsykdom (T2b-T4) som har fjernet blæren vil få tilbakefall av sykdommen innen fem år, og for de fleste skjer dette innen to år. 5 års relativ overlevelse er henholdsvis 75,1 % (menn) og 69,0 % (kvinner) for pasienter diagnostisert i 2009-2013. I 2019 døde 329 pasienter av blærekreft (3, 5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for blærekreft oppdatert i 2021 (3). Radikal cystektomi (fjerning av blæren) er standardbehandling av muskelinfiltrerende blærekreft. Kjemoterapi som ledd i kurativ behandling kan enten gis før cystektomi til operable pasienter (neoadjuvant behandling) eller etter radikal kirurgi (adjuvant behandling) for å bedre overlevelsen:

- Preoperativ neoadjuvant cisplatin-basert kombinasjonsbehandling skal vurderes ved muskelinfiltrerende blærekreft uten påvisbare metastaser, stadium T2-T4a N0/NX M0.
- Pasienter som ikke har fått neoadjuvant kjemoterapi, og som etter cystektomi har pT3 eller høyere og/eller regionale lymfeknutemetastaser bør vurderes for adjuvant cisplatin-basert kombinasjonskjemoterapi (3).

Omtrent 10–15 % av pasienter med muskelinfiltrerende blærekreft har påvisbare metastaser (spredning) ved diagnosetidspunkt. Videre vil omtrent halvparten av cystektomerte pasienter få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som lokale residiv i bekkenet, øvrige med fjernmetastaser. Blærekreft med metastaser er en kjemosensitiv sykdom, og cisplatin er det mest effektive cytostatikum ved behandling av urotelialt karsinom. Ved kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi er kombinasjonen karboplatin/gemcitabin best dokumentert (3).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab (Opdivo) er fra tidligere indisert til behandling av voksne pasienter med ulike krefttyper, blant annet ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom og Hodgkins lymfom. I tillegg er nivolumab indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (blærekreft) hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes (6).

Mulig indikasjon

Adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon (cystektomi) (2, 9).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med invasiv kreft i blære og urinveier (blære, urinleder og nyrebekken) med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi (estimert N = 700)	Nivolumab (240 mg intravenøst annenhver uke)	Placebo	Primært: sykdomsfri overlevelse (DFS) Sekundære: totaloverlevelse (OS), sykdomsspesifikk overlevelse (DSS), tid til lokal- eller metastatisk-sykdomsprogresjon utenfor nyrer og urinveier (NUTRFS)	NCT02632409 CheckMate 274. Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i november 2026.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har identifisert totalt 4 legemidler (5 ulike forslag/ID) for behandling av blærekreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert i NyeMetoder ; ingen av disse er til adjuvant behandling av blærekreft.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

4. Referanser

- (1) Nivolumab. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 6 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) European Medicines Agency Validates Bristol Myers Squibb's Application for Opdivo (nivolumab) as Adjuvant Treatment for Patients with Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. Bristol Myers Squibb. [oppdatert 29 mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://news.bms.com/news/details/2021/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-Opdivo-nivolumab-as-Adjuvant-Treatment-for-Patients-with-Muscle-Invasive-Urothelial-Carcinoma/default.aspx>
- (3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og g oppfølging av blære- og urotelkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 14 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blarekreft-handlingsprogram>
- (4) Hurtig metodevurdering. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. Statens legemiddelverk. [publisert 19 februar 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_urotelial%20cancer%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- (5) Blærekreft. Kreftregisteret. [hentet 15 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>
- (6) Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. [oppdatert 17 mars 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (7) Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer [ID2694]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 16 februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10742/documents>
- (8) Nivolumab for high risk invasive urothelial carcinoma - adjuvant. National Institute for Health Research. [oppdatert august 2019]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-for-high-risk-invasive-urothelial-carcinoma-adjuvant/>
- (9) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 19-22 April 2021, European Medicines Agency [oppdatert 19. April 2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 19-22 April 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/publication_agenda_chmp_19-22_april_2021_en.pdf)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_081

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft. sist oppdatert april 2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Kommentar fra faggruppe: Preliminære resultater av CheckMate 274 studien ble presentert på årets Uro-ASCO møte og er publisert i abstract form https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391. Resultatene er svært lovende med hensyn til det primære endepunktet som var sykdomsfri overlevelse. Blir resultatene bekreftet i endelig publikasjon, vil behandlingen sannsynlig gi en total gevinst og bedret overlevelse for disse pasientene. Behandlingen er under vurdering av FDA, EMA og NICE.

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 134-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_082 Maralixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Mikstur, oppløsning.
- Maralixibat hemmer et gallsyretransportprotein, ASBT, som bidrar til reabsorpsjon av gallsyrer i tynntarmen. Målet er å hindre at giftige nivå av gallsyre hoper seg opp i leveren.
- Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) er en gruppe genetiske sykdommer som skyldes mutasjoner i galletransportprotein. Dette resulterer i redusert eller fullstendig stopp i utførselen av galle fra leveren, såkalt kolestase. PFIC 2 er den vanligste typen.
- Det er estimert en internasjonal prevalens på 1 per 50 000 – 100 000. Det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har sykdommen.
- Dagens behandling er symptomlindring, i enkelte tilfeller levertransplantasjon.
- Det er identifisert en åpen, enarmet multisenterstudie i fase II, avsluttet i 2020, og en randomisert, placebokontrollert fase III-studie estimert avsluttet i juli 2021.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Klinisk behov for metoden: Stort behov for bedret behandling av barn med cholestase-relatert kløe. Den medikamentelle behandlingen av cholestase er utilstrekkelig selv om enkeltpasienter kan ha nytte av ursodeoxycholsyre, rifampicin eller kolestyramin. En del trenger kirurgisk behandling med gallestomi eller levertransplantasjon, noe som kan gi mange komplikasjoner. En medikamentell behandling som kunne utsette eller fjerne behov for levertransplantasjon på bakgrunn av kløe relatert til cholestase vil være av stor betydning. Bør prioriteres for metodevurdering. Andre aktuelle behandlinger: Det kommer flere studier med IBAT hemmere fra ulike firmaer/miljøer (inkludert Odevixibat).

Andre forhold: De første studiene er gjort på pasienter med PFIC og Alagille syndrom. Hvis man vurderer at det er tilstrekkelig dokumentasjon for medikamentet for indikasjonen cholestaserelatert kløe for PFIC og/eller Alagille bør man også vurdere å gi det for andre pasientgrupper med cholestaserelatert kløe. Det finnes et stort antall diagnoser med svært få pasienter hvor randomiserte studier er praktisk og økonomisk umulig. Hvis det skal stilles krav til randomiserte

NYE METODER

studier på alle disse gruppene er det mange barn/pasienter som ikke vil få tilgang til behandlingen. Det er ulike molekylære årsaker til at gallesyrene er forhøyet ved ulike cholestasesykdommer, men det er liten grunn til å tro at effekten av medikamentet skulle skille seg fra PFIC.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Legemidlet defineres som orphan drug.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Maralixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2			
1.1 Oppsummering*			
Metoden omfattar eit nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikkje MT i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for ein sjeldan sjukdom) (1, 5, 6).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Virkestoffnamn: Maralixibat Handelsnamn: NA Legemiddelform: Mikstur, oppløysing MT-søkar/innehavar: FGK Representative Service GmbH (1)	☒ Legemiddel ☐ Anna: <i>diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Anna:	☒ Specialisthelsetenesta ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Anna:	Mage- og tarmsjukdommar
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering	
Metodevurderingar ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenkla vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Inga metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerheit relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvensar ☐ Etske vurderingar ☐ Organisatoriske konsekvensar ☐ Anna	

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metodar for norsk helseteneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Eit metodevarsel er ikkje ei vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttet sin publiseringsplattform for metodevarsel. Metodevarsel som skal bli vurderte på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetenesta blir publiserte på [nyemetoder.no](#). For meir informasjon om identifikasjon av metodar, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](#).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) er ei gruppe genetiske sjukdommar som skuldast mutasjonar i galletransportprotein (2). Dette resulterer i redusert eller fullstendig stopp i utførselen av galle frå levera, såkalla kolestase. Gallen blir produsert i levera, lagra i galleblæra og utskilt til tarmen når mat skal fordøyast. Galle hjelp kroppen med å absorbere feitt og næringsstoff og å kvitte seg med giftstoff. Når utførselen av galle frå levera blir redusert eller fullstendig stoppa, kan det føre til redusert vektøppgang, saktare vekst og opphoping av giftstoff i kroppen (2, 3).

Nedarvinga av PFIC er autosomal recessiv, noko som betyr at begge foreldra må vere berarar av det muterte genet for at sjukdommen skal utviklast. Ein deler sjukdommen i tre hovudgrupper, PFIC 1, PFIC 2 og PFIC 3, etter kva for galletransportprotein som er mutert (2). PFIC 2 er den vanlegaste, og gir saman med PFIC 1 symptom allereie i spedbarnsperioden. PFIC 3 kan ha ein noko seinare symptomdebut (2).

Dei første symptoma på PFIC inkluderer feitthaldig og/eller vassaktig avføring, gulsott og uttalt kløe. Ubehandla fører sjukdommen til auka motstand mot blodstrøymen gjennom levera (portal hypertensjon), arrdanning i levera (cirrhose), leversvikt og leverkreft (hepatocellulært karsinom) (2). Sjukdommen kan i tillegg gi problem utanfor levera som diaré, døvleik og bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt). Dersom PFIC ikkje blir behandla utviklar dei fleste leversvikt og dør før vaksen alder. Tal for overleving med dagens behandling er ikkje kjend (2).

Den eksakte førekomsten av PFIC er ukjend, men det er estimert ein global prevalens på 1 per 50 000 - 100 000. Av desse vil 50-60 % ha PFIC2. Desse tala bygger på få studiar og reknast derfor som svært usikre (2). Det føreligg ikkje nasjonale tal for førekomsten av PFIC.

Dagens behandling

Ingen legemiddel har indikasjon til behandling av PFIC, og dagens behandling er i hovudsak symptomlindrande og retta mot å forseinke leverskaden. Ursodeoksykolsyre, rifampicin og kirurgiske inngrep blir nytta for å redusere nivåa av sirkulerande gallesyrer. Pasientane treng også ofte ernæringsstøtte. Levertransplantasjon blir utført i tilfelle kor anna behandling ikkje er tilstrekkeleg og krev livslang medisinsk oppfølging (2).

Verknadsmekanisme

Maraxibat hemmar eit gallesyretransportprotein, ASBT, som bidreg til reabsorpsjon av gallesyrer i tynntarmen. Maraxibat har som mål å stoppe resirkuleringa av gallesyrer for å hindre at giftige nivå hopar seg opp i levera (3, 4).

Tidligare godkjent indikasjon

Ikkje aktuelt

Mogleg indikasjon

Behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2 (6).

Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☒ Metoden **vil ikkje medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåverande tidspunkt **ikkje klart** om metoden vil føre til bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst ein open, einarma klinisk studie og minst ein randomisert, placebokontrollert studie.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Pasientar med PFIC1 eller PFIC2 1-18 år (n=33)	Maralixibat peroralt	Ingen	Sikkerheit, gallesyrer, kløe, biokjemiske markørar.	NCT02057718 , fase II	Avslutta mai 2020
Pasientar med PFIC 1-18 år (n=30)	Maralixibat peroral løsnig (opptil 600 mikrogram per kilo) to ganger daglig i 26 uker	Placebo peroral løsnig to ganger daglig i 26 uker	Endring i kløe	NCT03905330 , fase III	Juli 2021

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetodar som er omfatta av same indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (sjå NyeMetoder ID2021_046 for status)
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Det finst minst ei relevant internasjonal metodevurdering og ei systematisk oversikt (2, 3).
Metodevarsel	- Det finst minst to relevante metodevarsel (4, 5).

4. Referansar

1. EU/3/13/1216. European medicines agency. Tilgjengeleg frå: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131216>
2. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ (2019). [Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis](#). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Feb;43(1):20-36. doi: 10.1016/j.clinre.2018.07.010.
3. Maralixibat for treating type 2 progressive familial intrahepatic cholestasis (ID3818) [nettdokument]. National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-HST10040). [oppdatert 08. januar 2021; lest 26. mars 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10040/documents>
4. [Maralixibat for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10743.
5. Maralixibat [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 03. mars 2021; lest 26. mars 2021]. Tilgjengeleg fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/maralixibat/>
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 March 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22. Mars 2021]. Tilgjengeleg fra: [Publication Agenda CHMP 22-25 March 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
14.05.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden
Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkome endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå Legemiddelsøk.no . Vel «endre søkeinnstillingane dine» for å inkludere ikkje-marknadsførte legemiddel.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_xxx: <i>tittel</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Dette er et medikament i en ny generasjon med medikamenter som retter seg mot reabsorpsjon av gallesyrer i tarm. I litteraturen er metoden/prinsippet diskutert over lengre tid. Jeg har ikke selv deltatt i forsøk eller studier med det aktuelle medikamentet og min kunnskap er fra litteraturen.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er stort behov for bedret behandling av barn med cholestase-relatert kløe. Ved cholestase øker gallesyrenivået i blod og hud og dette gir intens kløe som sterkt påvirker pasientenes og familienes livskvalitet. Den medikamentelle behandlingen av cholestase er utilstrekkelig selv om enkelte pasienter kan ha nytte av ursodeoxycholsyre, rifampicin eller kolestyramin. En del pasienter trenger derfor kirurgisk behandling med gallestomi (PEBD- partial external biliary diversion) eller levertransplantasjon. Det er mange komplikasjoner knyttet til de kirurgiske metodene og derfor er bedret medikamentell behandling for disse pasientene svært nyttig og sterkt ønsket. En medikamentell behandling som kunne utsette eller fjerne behov for levertransplantasjon på bakgrunn av kløe relatert til cholestase vil være av stor betydning for pasientene og for samfunnet
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke selv brukt dette medikamentet på pasienter, men jeg har lang erfaring i behandling av barn med cholestaserelatert kløe.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja! Metoden bør prioriteres fordi det er stort udekket behov for medikamentell behandling av cholestaserelatert kløe.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det kommer flere studier med IBAT hemmere fra ulike firmaer/miljøer (inkludert Odevixibat).

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	De første studiene er gjort på pasienter med PFIC og Alagille syndrom. Sannsynligvis er disse pasientgruppene valgt fordi man kan oppnå et tilstrekkelig høyt antall pasienter til å få gjennomført studier siden det internasjonalt har vært en del samarbeid om disse diagnosene. Hvis man vurderer at det er tilstrekkelig dokumentasjon for medikamentet for indikasjonen cholestaserelatert kløe for PFIC og/eller Alagille bør man også vurdere å gi det en for andre pasientgrupper med cholestaserelatert kløe. Det finnes et stort antall diagnoser med svært få pasienter hvor randomiserte studier er praktisk og økonomisk umulig å få gjennomført. Hvis det skal stilles krav til randomiserte studier på alle disse gruppene med ekstremt få pasienter er det mange barn/pasienter som ikke vil få tilgang til behandlingen de ville ha like stor nytte av som de store pasientgruppene. Det er ulike molekyllære årsaker til at gallesyrene er forhøyet ved ulike cholestasesykdommer, men det er liten grunn til å tro at effekten av medikamentet skulle skille seg fra PFIC. Tilsvarende ser vi effekt av kirurgisk gallestomi ved en rekke cholestatiske tilstander. Virkningsmekanismen som ligger til grunn for gallesyreakkumuleringen er mindre viktig enn grad av cholestase som i større grad bestemmer effekten en hva gallestomi. Dette vil feks gjelde pasienter med Alagille syndrom, Aagaards syndrom, PFIC 3, PFIC 4 etc.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Runar almaas	Overlege Førsteamanuensis	Seksjon for Barnemedisin og Transplantasjon Barne og Ungdomsklinikken, OUS/UiO

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_082

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2021 NEI ☐

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

Legemidlet defineres som orphan drug

Saksnummer 135-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_082 Arimoclomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Kapsel.
- Arimoclomol stimulerer cellens naturlige mekanismer for å takle skader ved å øke produksjonen av varmesjokkproteiner i celler som er under stress. Dette forventes å redusere symptomene på sykdommen.
- Niemann-Picks sykdom omfatter en gruppe sjeldne, arvelige og alvorlige tilstander med en feil i nedbrytning av visse fettforbindelser (lysosomal avleiringssykdom) som skyldes mangel på enzym som bryter ned sfingomyelin. Niemann-Picks sykdom type C skyldes vanligvis mutasjoner i genet NPC1.
- Forekomst ca. 1 pr 90 000 – 150 000. Det anslås at 5-8 pasienter kan være relevante for behandling i Norge.
- Det er identifisert en fase II-III-studie, resultater forventet i mai 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Definert som orphan drug, kapsler og derfor h-resept

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Arimoclomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N07XX17
Virkestoffnavn: Arimoclomol
Handelsnavn:
Legemiddelform: Kapsel
MT-søker/innehaver:
Orphazyme (1)(8)

1.3 Metodetype

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi; Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer; Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Niemann-Picks sykdom omfatter en liten gruppe sjeldne, arvelige og alvorlige tilstander med en feil i nedbrytning av visse fettforbindelser (lysosomal avleiringssykdom) som skyldes mangel på enzym som bryter ned sfingomyelin. Det skjer en lipidavleiring i lever, milt og nervesystem. I likhet med andre lysosomale avleiringssykdommer, finnes det alvorlige former som debuterer i barnealder og gir begrenset livslengde og mildere former som opptrer senere i livet og som gir liten eller ingen begrensning i livslengde. Niemann-Picks sykdom deles inn i type A, type B og type C, avhengig av hvilken mutasjon som forårsaker sykdommen (3). Niemann-Picks sykdom type A og B skyldes forandringer (mutasjoner) i genet ASM, som påvirker produksjonen av proteinet acid sphingomyelinase (ASA), som er nødvendig for nedbrytningen av visse fettforbindelser i kroppens celler. Niemann-Picks sykdom type C skyldes vanligvis mutasjoner i genet NPC1, som koder for et protein som er nødvendig for transport av kolesterol inne i cellene. Ca. 5 % av alle med type C har mutasjon i NPC2 genet. Noen skiller mellom type C1 og C2 etter type mutasjon, men det er ingen forskjell i klinisk forløp (4).

Samlet sett er Niemann-Picks sykdom svært sjelden. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent. Type C er den hyppigste, med en forekomst på mellom 1 pr 90 000 – 150 000 (3). Type C forekommer i alle befolkningsgrupper og sykdommen er sannsynligvis underdiagnostisert, spesielt hos voksne og eldre. Man antar at rundt 1/3 av sykdomstilfellene debuterer i ungdom eller voksen alder (3). Basert på dødelighetsrater knyttet til NPC-pasienter, anslås det at 5-8 pasienter med sykdommen kan være relevante for behandling i Norge (5).

Dagens behandling

Det er i 2018 laget en internasjonal konsensus om oppfølgingsrutiner ved NPC (6). Det finnes ingen kurativ behandling for NPC, men dagens behandling tar sikte på god oppfølging, å lindre symptomer når disse oppstår og å sørge for et godt støtteapparat tilpasset den enkelte pasient. Ved NPC er miglustat eneste godkjente medisinske behandling, som først og fremst virker inn på nevrologiske symptomer og potensielt kan bremse sykdomsforløpet (5, 6).

Virkningsmekanisme	Arimoclomol er et stoff som stimulerer cellens naturlige mekanismer for å takle skader, ved å øke produksjonen av proteiner som kalles varmesjokkproteiner i celler som er under stress. Disse proteinene hjelper til med å stabilisere membranen rundt lysosomene og forbedre lysosomens evne til å fungere og bryte ned visse fettstoffer. Dette forventes å bidra til å redusere symptomene på sykdommen (2).
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC) (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert (RCT), blindet klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 2 og 18 år med NPC (N = 50)	Arimoklomol kapsler (3 ganger daglig). Doser: 150-600 mg / dag (basert på vekt)	Placebo	Endring i NPC disease severity score fra baseline til 12 måneder.	NCT02612129 Fase 2/3	Mai 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Arimoclomol [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 09. november 2020; lest 21 April 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/arimoclomol/>
2. EU/3/14/1376 - Public summary of opinion on orphan designation: Arimoclomol citrate for the treatment of Niemann-Pick disease, type C. [Nettdokument]. European Medicines Agency. [publisert mars 2015] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1376-public-summary-opinion-orphan-designation-arimoclomol-citrate-treatment-niemann-pick-disease_en.pdf.
3. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev PG. Chapter 145: Niemann-Pick Disease Type C: A lipid trafficking disorder. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Tilgjengelig fra: .
4. Marc C. Patterson, Peter Clayton, Paul Gissen, Mathieu Anheim, Peter Bauer, Olivier Bonnot, Andrea Dardis, Carlo Dionisi-Vici, Hans-Hermann Klünemann, Philippe Latour, Charles M. Lourenço, Daniel S. Ory, Alasdair Parker, Miguel Pocoví, Michael Strupp, Marie T. Vanier, Mark Walterfang and Thorsten Marquardt: Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. An update. October 24, 2017.
5. Innspill fra legemiddelets rettighetshaver - Mottatt (12.04.2021) gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: Innspill til metodevarsel for legemidler (<https://legemiddelverket.wufoo.com/forms/innspill-til-metodevarsel-for-legemidler/>)
6. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):50. Published 2018 Apr 6. doi:10.1186/s13023-018-0785-7
7. Arimoclomol for treating Niemann-Pick disease Type C (ID1312) [nettdokument]. National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-HST10037). [oppdatert 19. august 2020; lest 26. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gidhst10037>
8. Arimoclomol for Niemann-Pick Disease type C – add-on therapy. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 12952. .Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/arimoclomol-for-niemann-pick-disease-type-c-add-on-therapy/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_083

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2021 NEI ☐

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

Definert som orphan drug, kapsler og derfor h-resept

Saksnummer 136-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_084 Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA. Fikk MT i USA i februar 2021.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Tablett.
- Tepotinib er en selektiv hemmer av HGFR (hepatocyt vevsfaktor-reseptor, c-met) som kodes av genet MET (mesenchymal-epithelial transition factor), og spiller en viktig rolle regulering av cellevekst, -deling og -invasjon. Dysregulert MET-signaler, som ved MET ekson 14 skipping-mutasjoner, kan føre til kreftutvikling.
- Om lag 3 % av pasienter med NSCLC har MET ekson 14 skipping-mutasjon
- Metoden vil ifølge varselet medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Folkehelseinstituttet kommenterer at Japan har godkjent Archer®MET som companion diagnostics til tepotinib ved behandling av ikke-småcellet lungekreft.
- Det er identifisert en fase II-studie uten kontrollgruppe, estimert ferdig i 2023, resultater fra primæranalyse foreligger.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma

- Innspill fra Merck AB.
- Firma viser til dialog med kliniker. I følge denne inngår 14-exon mutasjonstesting i NGS testingen på OUS i dag. Dette vil sannsynligvis gjelde hele landet innen 2021.
- FDA har godkjent Tepotinib uten CDx (companion diagnostics).
- Innføring av tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14 burde ikke medføre ny diagnostisk metode/praksis slik som det er krysset av for i metodevarselet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Store udekkede behov for pasientgruppen. Foreligger ikke tilstrekkelig kunnskap til å gjøre en metodevurdering, prioritering av metodevurderingen avhenger av resultater av pågående utprøvinger.

Angående Companion Diagnostic: Utviklingen i molekylærpatologien går i retning av at store genpaneler undersøker mange gener samtidig. MET-mutasjoner inngår allerede i NGS-paneler som er innført eller er under innføring ved flere sykehus. Metoden vil ikke nødvendigvis medføre behov for endret diagnostisk praksis.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering bør avvente kliniske studier. Se kommentar om companion diagnostic.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (14.04.2021).

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Ny, peroral behandling mot kreft.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i februar 2021 (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX

Virkestoffnavn: tepotinib

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:
tablett

MT-søker/innehaver:
Merck (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Lungekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft, og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Det ble i 2019 registrert 3320 nye tilfeller av lungekreft i Norge (2). Det er nå like mange kvinner og menn som får lungekreft og median alder er ca. 71 år (3). Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og 23 % for menn (4). Røyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av lungekreft og står for 80 – 90 % av tilfellene, mens andre risikofaktorer er radon, asbest og luftforurensning (2, 4).

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Det rapporteres at om lag 3 % av pasienter med NSCLC har MET ekson 14 skipping-mutasjon (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (2). De fleste med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, og hvor aktuell behandling er strålebehandling og/eller medikamentell behandling (kjemoterapi, immunterapi eller målrettet behandling). Målrettet behandling er i dag tilgjengelig for pasienter med visse mutasjoner, som mutasjoner i EGFR, ALK og ROS1. Pasienter uten disse mutasjonene tilbys ifølge handlingsprogrammet immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, og pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % kan vurderes for immunterapi som monoterapi i 1. linje og deretter kjemoterapi i 2. linje (2).

Virkningsmekanisme

Tepotinib er en selektiv hemmer av HGFR (hepatocyt vekstfaktor-reseptor, c-met) som kodes av genet MET (mesenchymal-epithelial transition factor), og spiller en viktig rolle regulering av cellevekst, -deling og –invasjon. Dysregulert MET-signalerer, som ved MET ekson 14 skipping-mutasjoner, kan føre til kreftutvikling (5).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) ekson 14 (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

[Japan har godkjent Archer@MET som companion diagnostics til tepotinib ved behandling av ikke-småcellet lungekreft.](#)

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [fase II-studie uten kontrollgruppe]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med avansert NSCLC med endringer i MET (MET ekson 14 skipping-endringer), tidligere behandlet eller ikke (estimert n = 330)	500 mg tepotinib daglig i 21-dagers sykluser fram til død, sykdomsprogresjon eller toksisitet	Ingen	Objektiv respons (komplett respons eller delvis respons)	NCT02864992 VISION Fase II-studie	Rekruttering pågår. Estimeres avsluttet 2023. Resultater fra primæranalyse foreligger (5)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (NSCLC) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_097 , ID2018_125 , 2019_022 , ID2019_051 , ID2019_036 , ID2020_006 , ID2020_056 , ID2021_008). Det er ikke identifisert metoder som gjelder NSCLC med endringer i MET.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Tepotinib. (oppdatert 5. februar 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tepotinib/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet. Utgitt 04/2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
3. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Kreftregisteret, 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>
4. Lungekreft, temaside. Kreftregisteret. (oppdatert 21. januar 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
5. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Paik, Paul K. et al., N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-94
6. Tepotinib for advanced non-small cell lung cancer harbouring MET exon14- skipping mutations. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 21642. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tepotinib-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-harbouring-met-exon14-skipping-mutations/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_084
Metodens tittel:	Tepotinib behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thea Halvorsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Merck AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	45448245 / thea.halvorsen@merckgroup.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Vi ønsker å gjøre Bestillerforum oppmerksom på at i følge kliniker vi har konferert med inngår 14-exon mutasjonstesting i NGS testingen på OUS i dag og at dette sannsynligvis vil gjelde hele landet innen 2021 er over. FDA har godkjent Tepotinib uten CDx (companion diagnostics) da det er god nok tilgang på NGS-testing i landet. Innføring av tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14 burde ikke medføre ny diagnostisk metode/praksis slik som det er krysset av for i metodevarselet.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

Voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14.

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

Beskriv kortfattet:
N/A

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:
N/A

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

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

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

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

Metoden er under vurdering hos European Medicines Agency (EMA).

10. Andre kommentarer

N/A

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:

Undertegnede er ansatt i Merck AB

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_084 Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Antagelig, grunnet fortsatt store udekkede behov for diagnosegruppen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Avhenger av resultater av pågående utprøvnings.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke per i dag.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Immunkjemoterapi iht. Handlingsprogram.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Companion Diagnostic: Minner nok en gang om at utviklingen i molekylærpatologien går i retning av at store genpaneler undersøker mange gener samtidig. MET-mutasjoner inngår allerede i NGS-paneler som er innført eller er under innføring ved flere sykehus. Metoden vil ikke nødvendigvis medføre behov for endret diagnostisk praksis. Molekylærpatologisk miljø kan belyse dette spørsmålet nærmere.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	HUS

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

Metodevurdering bør avvende kliniske studier. Se kommentar om companion diagnostic.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_084

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (14.04.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2021..... NEI ☐

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

Ny, peroral behandling mot kreft

Saksnummer 137-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Depottablett.
- Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1).
- Det anslås at 1000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor antatt praksis i Norge.
- Det er identifisert fire fase III-studier, det er publisert primære resultater fra disse i 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.11.2019.

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 13).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA44
Virkestoffnavn: Upadacitinib
Handelsnavn: Rinvoq
Legemiddelform:
Depottablett
MT-søker/innehaver:
AbbVie Ltd (1,2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Hudsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk dermatitt, også benevnt atopisk eksem, er en kronisk, tilbakevendende hudbetennelse (dermatitt) av ukjent årsak. Tilstanden er karakterisert ved tørr og kløende hud med utslett særlig i bøyefurene hos et individ med irriterbar hudtype, for eksempel i albuebøyene og knehasene. Utslettet består av et avgrenset rødt hudområde (erytem) med hevelse og små blemmer (vesikler) når eksemet blusser opp, og hudfortykning (lichenifisering) i det kroniske stadiet (3). I Norge er forekomsten rapportert å være fra 23,6% hos småbarn til 10,4% hos 18-åringer. Nyere studier tyder på at prevalensen er like høy hos voksne som hos barn (4). Det fremgår av metodevurderingen av baricitinib et anslag på at 1000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor antatt praksis i Norge (5).

Dagens behandling

Det finnes ingen relevant nasjonal retningslinje for behandling av atopisk dermatitt. Europeiske ekspertgrupper utarbeider og oppdaterer behandlingsveiledere, som det refereres til i norske veiledere (5). Det finnes ingen kurativ behandling. Behandlingsmålet er symptomreduksjon og langsiktig sykdomskontroll. Behandlingsprinsippene omfatter behandling av hudbarrieren og inflammasjonen. Hudbarrieren behandles med fuktighetskremer. Inflammasjonen behandles med topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmer (takrolimus) som førstelinje. Behandlingsalgoritmen utvikler seg fra mild topikal antiinflammatorisk behandling til topikal behandling med sterkere kortikosteroider, lysbehandling og i noen tilfeller systemisk immunmodulerende behandling.

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utarbeidet en anbefaling om bruk av biologiske legemidler ved atopisk dermatitt (6). Pasienter med alvorlig til moderat atopisk eksem etter gitte kriterier ($EASI \geq 21$, $POEM \geq 17$, $DLQI \geq 11$) kan være aktuell for behandling med biologiske legemidler. I anbefalingen stilles det også krav til tidligere behandling med topikale legemidler og/eller lysbehandling, samt minst en systemisk behandling (6). NFDVs anbefalinger er oppnevnt som kriterier for bruk av biologiske legemidler i Sykehusinnkjøp sin anbefaling for TNF BIO medikamenter (7). Dupilumab ble innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år i 2020 (8) og baricitinib ble innført for samme indikasjon og pasientgruppe samme år (9).

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser. JAK-enzymene deles i fire grupper, 1-4 og det er primært JAK1-enzym som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1 (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og psoriasisartritt hos voksne. Aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne (2).

Mulig indikasjon

Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (1, 13).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fire fase 3 randomiserte kontrollerte, dobbeltblinde studier. AbbVie har publisert resultater av primære utfallsmål målt ved 16 uker i alle fire fase 3 studiene.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=905	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig i 36 uker	Placebotabletter en gang daglig i 36 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03569293 MEASURE-UP1 Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie juni 2020
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=918	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig i 36 uker	Placebotabletter en gang daglig i 36 uker	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03607422 MEASURE-UP 2 Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie juli 2020
Voksne og ungdom, 12-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=810	Upadacitinib 15mg eller 30mg tabletter en gang daglig og topikale steroider	Placebotabletter en gang daglig og topikale steroider	Andelen pasienter som oppnår forbedring i a. <i>Investigator's Global Assessment</i> of change på 0 eller 1 b. EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03568318 AD-Up Fase 3	Studien pågår. Primære resultater er publisert av AbbVie Juli 2020
Voksne, 18-75 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt med behov for systemisk behandling N=689	Upadacitinib 30mg og placebo for dupilumab i 24 uker	Dupilumab og placebo for upadacitinib i 24 uker	Andelen pasienter som oppnår en EASI respons på $\geq 75\%$	NCT03738397 Heads Up Fase 3	Studien avsluttet. Primære resultater er publisert av AbbVie desember 2020

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre indikasjoner for upadacitinib er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2019_098 , ID2020_080 , ID2020_081). Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder, ID2021_005 , ID2020_053 , ID2020_007 , ID2019_015).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det pågår en metodevurdering i regi av NICE med forventet ferdigstilling oktober 2021 (10). Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (11, 12).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel på (1).

4. Referanser

1. Upadacitinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 14.april 2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
2. Rinvoq, Preparatomtale. Oppdatert 01.2021. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
3. Atopisk eksem. Norsk Helseinformatikk. Hentet 14.april 2021, fra <https://nhi.no/sykdommer/hud/atopisk-eksem-barneeksem/atopisk-eksem-oversikt/>
4. Berents TL et al. Atopisk eksem. Tidsskr Nor Legeforening 2018, Hentet 14.april 2021 fra <https://tidsskriftet.no/2018/08/klinisk-oversikt/atopisk-eksem>
5. Atopisk eksem. Pediatriveiledere fra Norsk Barnelegeforening. Revidert 2018. Hentet 14.april 2021 fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144531&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5968>
6. Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. Norsk forening for dermatologi og venerologi. Publisert 24.05.2019. Hentet 14.april 2021 fra <https://www.legeforeningen.no/contentassets/7fc499558a4740e28f3f0feddb4dad69/anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-ad-2019.pdf>
7. Legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi, Sykehusinnkjøp. 01.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/Anbefaling%20TNF%20BIO%20Helse%20Nord%20og%20Helse%20S%c3%b8r%20%c3%98st.pdf>
8. Dupilumab (Dupixent). Nye metoder, Hentet 14.april 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>
9. Baricitinib (Olumiant). Nye metoder. Hentet 14.april 2021 fra <https://nyemetoder.no/metoder/baricitinib-olumiant-indikasjon-ii>
10. Upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over (ID3733) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10597). [lest 09. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597/documents>
11. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. [Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis](#). Cochrane Database Syst Rev 2020;(9):CD013206
12. Siegels, D, Heratizadeh, A, Abraham, S, et al; the European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group. [Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis](#). Allergy. 2020; 00: 1– 24.
13. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 February 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22.02.2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 22-25 February 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_085

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer: 138-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Oversiktsnotat Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.06.2021

Intervensjoner for benign prostatahyperplasi. Håndtering av ID2018_052 og ID2020_017. EUnetHTA- rapport foreligger.

Hva saken omhandler i korte trekk

- I påvente av en metodevurdering fra EUnetHTA om behandling av benign prostatahyperplasi satte Bestillerforum den 23.11.2021, i sak 209-20, behandlingen av ID2018_052 (Fotoselektiv vaserisering) og ID2020_017 (Transuretral mikrobølgebehandling) på vent.
- Aktuell EUnetHTA-rapport ble publisert i mai 2021: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/Assessment-report_OTCA27_V1.1.pdf (link)
- EUnetHTA-rapporten har en liste over studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker. Sekretariatet for nye metoder har, gjennom RHF-koordinatorene, etterspurt innspill fra fagmiljøer på relevansen i Norge for de ulike teknikkene. Totalt syv innspill, seks innspill fra Helse Sør-Øst RHF og et innspill fra Helse Midt Norge RHF, ble sendt inn. Vedlegg 1A-G.
- Firma som markedsfører CoreTherm, har kommet med innspill på at deres utstyr er basert på videreutviklet teknologi som ikke uten videre kan sammenlignes med annet TUMT-utstyr, og at dette ikke er tatt tilstrekkelig hensyn til i EUnetHTA-rapporten. De mener Folkehelseinstituttets metodevurdering¹ er bedre enn EUnetHTA-rapporten, men de mener at CoreTherm-konseptet ikke bør ses på som en erstatning for TURP, men som et supplement. Vedlegg 2.
- Folkehelseinstituttet har gått igjennom alle innspill. De har utarbeidet et notat hvor de kort gjør rede for EUnetHTA-rapporten og inkluderer tre spørsmål til diskusjon rundt hvordan de aktuelle sakene skal håndteres videre. Vedlegg 3.

Tekst og beslutning i protokollen til Bestillerforum 23.11.2020, til sak 209-21:

Oppdrag ID2018_052 har hovedfokus på en enkeltmetode til behandling av benign prostatahyperplasi, fotoselektiv vaserisering. Det er nå under utarbeidelse en EUnetHTA-rapport som sammenligner ulike metoder til bruk ved benign prostatahyperplasi, inkludert TUR-P samt transuretral mikrobølgebehandling TUMT, oppdrag ID2020_017. Rapporten er planlagt publisert våren 2021.

Beslutning

Ferdigstillelse av oppdraget ID2018_052 avventer EUnetHTA-rapport som sammenligner ulike metoder til bruk ved benign prostatahyperplasi. Folkehelseinstituttet utarbeider et notat og melder inn saken til Bestillerforum RHF når EUnetHTA-rapporten er publisert.

Videre behandling i Nye metoder av metode/oppdrag ID2020_017 avventer EUnetHTA-rapporten.

Vedlegg i denne saken:

Vedlegg 1A-G. Innspill fra syv fagmiljøer

Vedlegg 2. Innspill fra firma, ProstaLund

Vedlegg 3. Notat fra Folkehelseinstituttet

1. Dalsbø TK, Fretheim A. Effekt av transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) sammenlignet med transuretral reseksjon av prostata (TUR-P) ved benign prostatahyperplasi. Rapport 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

SAK 138-21 VEDLEGG 1A

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Ant. studier	Kort kommentar til relevans for spesialisthelsetjenesten i Norge
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	14	
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	10	Godt egnet for oppløsing. kun slyngetyper skiller dem fra TURP
TUIP	Transurethral incision of the prostate	5	Standard OP for små prostatakrutter
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	5	Samme utstyr som B-TURP kun teknisk variant.
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate	5	
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate	5	
PAE	Prostate artery embolisation	5	kun i de anerkjente Spør ressurser
TUMT	Transurethral microwave therapy	4	
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	3	
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate	2	
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate	2	
TURP + TUIP		2	anses som standard OP
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate	2	
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate	1	
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate	1	
Aquablation		1	
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	1	Variant av B-TUEP TURP sjøres i dag kanskje som B-TURP!
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate	1	
M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate	1	
PUL	Prostatic urethral lift	1	
ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate	1	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Barbara Thorsen	seksjonshelt/overlege urologi	SØ kalnes

¹ https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

SAK 138-21 VEDLEGG 1B

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Ant. studier	Kort kommentar til relevans for spesialisthelsetjenesten i Norge
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	14	Laserenucleasjon/vaporisering må være tilgjengelig innenfor hvert HF
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	10	Brukes på utvalgte pasienter i dag med avdelingens utstyr
TUIP	Transurethral incision of the prostate	5	Brukes i dag på utvalgte pasienter
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	5	Brukes i dag på utvalgte pasienter
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate	5	Laserenucleasjon/vaporisering må være tilgjengelig innenfor hvert HF
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate	5	Uaktuell
PAE	Prostate artery embolisation	5	Brukes i dag på utvalgte pasienter
TUMT	Transurethral microwave therapy	4	Uaktuell
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	3	Uaktuell
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate	2	?
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate	2	?
TURP + TUIP		2	Brukes i dag på utvalgte pasienter
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate	2	Uaktuell
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate	1	Uaktuell
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate	1	Uaktuell
Aquablation		1	?
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	1	Brukes i dag på utvalgte pasienter
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate	1	Uaktuell

¹ https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate	1	Uaktuell , bruker bipolare instrumenter
PUL	Prostatic urethral lift	1	Interessant teknikk som burde kunne brukes palliativt hos marginale pasienter
ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate	1	Uaktuell

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Leif Arne Hunderi	Overlege , fagansvarlig Urologi	Ringerike Sykehus , Kirurgisk Avdeling

SAK 138-21 VEDLEGG 1C

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Kommentarer og informasjon (hentet fra e-post):

Om man ser på Europeiske (EAU) Guidelines og i tillegg skuler litt til trender som ennå ikke har funnet veien dit så kan man vel oppsummere kirurgisk behandling av BPH sånn:

Små prostatakjertler:

- TURP/TUIP

Middels store (30-80ml)

- TURP el. Transurethral enukleasjon (HoLEP, B-TuEP, ThuLEP, DioLEP..)

Store:

- Transurethral enukleasjon (-«-)

De største

- Åpen prostatectomi – overtas nok gradvis av tilsvarende robotassistert prosedyre (RASP)

Pasienter på antikoagulasjon / risikopas.

Laser vaporisering/laser enukleasjon

PAE (Arteriell embolisering av prostata)

Tilbud i Norge (og ved SiV i parantes):

- TURP og TUIP er veletablerte metoder som sans.vis tilbys ved alle norske sykehus (inkl. SiV)
- Transurethral enukleasjon er mer og mer brukt i Europa, brukes i varierende grad ved et økende antall norske sykehus. I alle fall et par høyvolum-sentra har i dag et etablert tilbud. (SiV:B-TUEP)
- Åpen prostatectomi finnes fremdeles de fleste steder, men flere går over til å gjøre dette robotassistert. (SiV)
- PAE tilbys i varierende grad ved noen intervensjonsradiologiske avdelinger (SiV: begrenset tilbud)

Dette er ellers blitt et nokså uoversiktlig område med mange mer eller mindre forskjellige metoder etter hvert.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Stein Øverby	Seksjonsleder, urologi	Sykehuset i Vestfold HF

¹ https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

SAK 138-21 VEDLEGG 1D

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Ant. studier	Kort kommentar til relevans for spesialisthelsetjenesten i Norge
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	14	
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	10	
TUIP	Transurethral incision of the prostate	5	Denne metoden har vært brukt over mange år og er ikke ny.
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	5	
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate	5	
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate	5	
PAE	Prostate artery embolisation	5	Vi har pågående studie i samarbeid med Røngen avdelingen og virker lovende. Pas randomiseres til enten PEA eller TUR-P/ TVP avhengig av prostatavolum)
TUMT	Transurethral microwave therapy	4	
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	3	
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate	2	
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate	2	
TURP + TUIP		2	Begge gamle metoder som er gullstandard avhengig av prostatavolum.
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate	2	
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate	1	
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate	1	
Aquablation		1	
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	1	
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate	1	
M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate	1	
PUL	Prostatic urethral lift	1	

¹ https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate	1	
---------------	---	---	--

Navn	Stilling	Arbeidssted

Avsender av faglig innspill:

Kristin Rennesund, Avdelingsleder, uro. avd, OUS.

SAK 138-21 VEDLEGG 1E

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Kommentarer og informasjon (hentet fra e-post):

-Vedlagt, på neste side, er Figur 4 fra EAU Guidelines som omhandler anbefalingene for kirurgisk behandling av BPH.

1: Vi (SIHF)forholder oss til EAU Guidelines (retningslinjene oppdateres årlig): [EAU Guidelines: Management of Non-neurogenic Male LUTS | Uroweb](#) (link).

2: TUR-P og TUI-P er fortsatt førstevalg i alle tilfeller med prostatavolum under 80 cm³ (se vedlagte tabell).

3: Tradisjonell adenomenukleasjon, HoLEP og bipolar enukleasjon er førstevalg ved volum over 80 cm³. Siden det er behov for noen åpne inngrep for å ivareta åpen, operativ kompetanse, kommer vi inntil videre til å fortsette med åpen kirurgi.

4: TUR-P er et kjerneinngrep i utdannelsen av urologer. Operasjonskravet er relativt til høyt også i de oppdaterte kravene, slik at vi ønsker å tilby TUR-P som førstevalg så lenge denne metoden er likeverdig eller bedre enn de andre alternativene.

5: Nye behandlingsmetoder må evalueres med randomiserte, kontrollerte studier, slik at de kan evalueres mot hverandre. Studier der en ikke har sammenliknbare pasientgrupper foreligger, men det er utfra slike studier vanskelig å trekke konklusjoner.

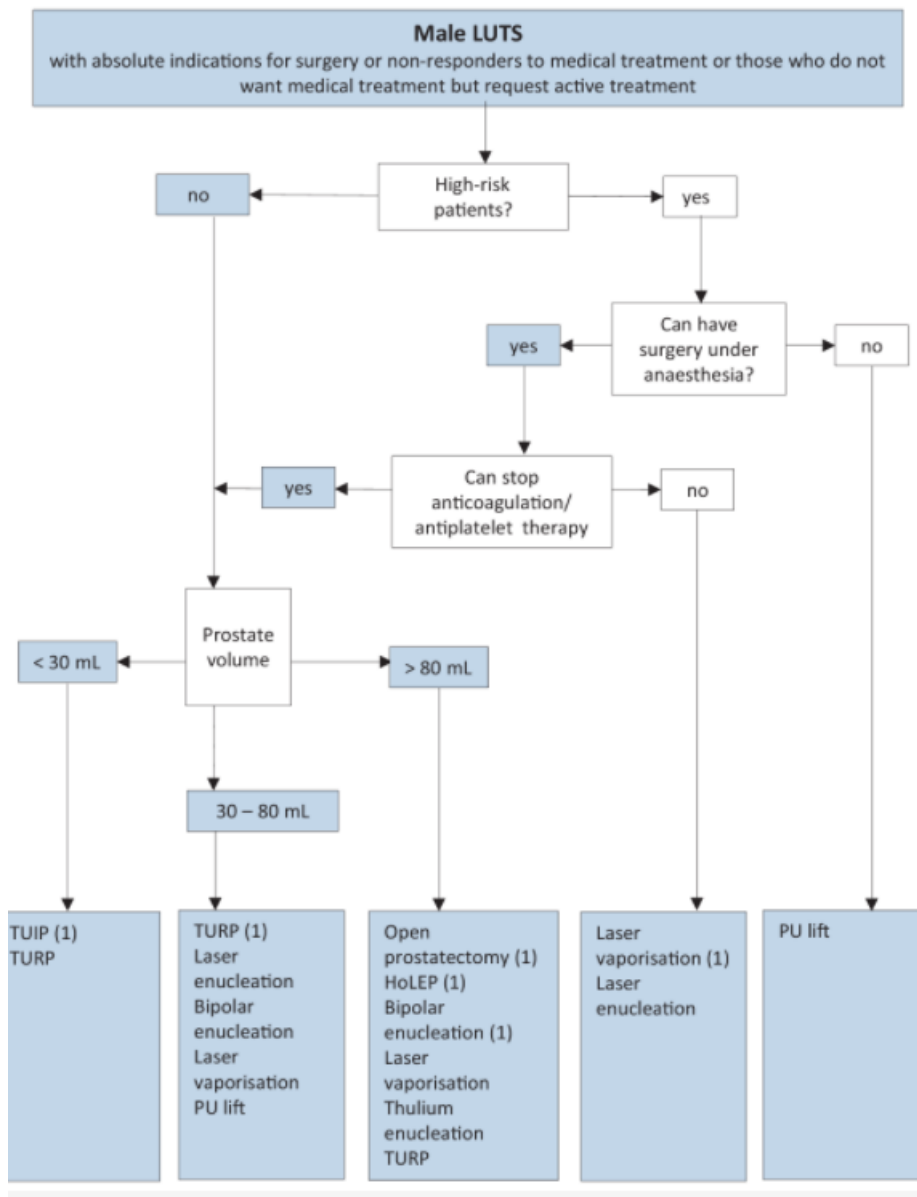
Det kommer en større revisjon av EAU Guidelines for disse pasientene i 2022, det er mulig det da foreligger bedre dokumentasjon som kan brukes til å evaluere metodene opp mot hverandre.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ola Christiansen	Seksjonsoverlege, urologi	SIHF Hamar

¹ https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

Vedlegg: - Flowskjema kirurgisk behandling av LUTS



SAK 138-21 VEDLEGG 1F

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

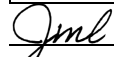
Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021](#)¹ (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Ant. studier	Kort kommentar til relevans for spesialisthelsetjenesten i Norge
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	14	Ikke aktuelt for Drammen
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	10	Unntaksvis aktuelt for Drammen
TUIP	Transurethral incision of the prostate	5	Aktuelt for Drammen
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	5	Høyst aktuelt for Drammen
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate	5	Ikke aktuelt for Drammen
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate	5	Tvilsomt aktuelt for Drammen
PAE	Prostate artery embolisation	5	Høyst aktuelt for Drammen
TUMT	Transurethral microwave therapy	4	Ikke aktuelt..
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	3	Ikke aktuelt.
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate	2	Ikke aktuelt.
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate	2	Ikke aktuelt.
TURP + TUIP		2	Unntaksvis aktuelt i Drammen
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate	2	Ikke aktuelt.
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate	1	Ikke aktuelt.
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate	1	Tvilsomt aktuelt for Drammen
Aquablation		1	Ikke aktuelt.
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	1	Høyst aktuelt
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate	1	Ikke aktuelt.
M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate	1	Ikke aktuelt
PUL	Prostatic urethral lift	1	Ikke aktuelt
ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate	1	Ikke aktuelt

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jacob Lauridsen	Kirurg	Kir. avd. Drammen (VVHF)



https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

Ikke nevnt i tabellen; prostatastent (t.ex iTind) som mulig kan bli aktuelt for noen få tilfeller pr år.
Ta gjerne kontakt ved behov for utfyllende svar; b32544@vestreviken.no eller mobil 41418220

SAK 138-21 VEDLEGG 1G

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere og utforme eventuelle oppdrag. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Mot bakgrunn av [EUnetHTA-rapporten fra 30. april 2021¹](#) (link) som foreligger innhenter vi nå innspill fra norske klinikere på relevansen for spesialisthelsetjenesten i Norge når det kommer til metodene som er listede i tabellen under. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner/-avdelinger.

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Ant. studier	Kort kommentar til relevans for spesialisthelsetjenesten i Norge
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	14	RELEVANT
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	10	IKKE RELEVANT
TUIP	Transurethral incision of the prostate	5	ETABLERT
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	5	MER DATA NØDVENDIG
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate	5	RELEVANT
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate	5	IKKE RELEVANT
PAE	Prostate artery embolisation	5	KAN VÆRE, TRENGER MER UNDER
TUMT	Transurethral microwave therapy	4	IKKE RELEVANT
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	3	BRUKES REGELMESSIG, ETABLERT
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate	2	IKKE RELEVANT
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate	2	RELEVANT
TURP + TUIP		2	ETABLERT
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate	2	LITE DOCUMENTASJON
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate	1	
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate	1	IKKE RELEVANT
Aquablation		1	IKKE RELEVANT
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	1	IKKE RELEVANT
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate	1	RELEVANT
M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate	1	IKKE RELEVANT
PUL	Prostatic urethral lift	1	SVILSON
ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate	1	RELEVANT

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
ANDRÉN EDEY	SEKSJONSLEDER URO, OVERLEGE	ST. OLAV HOSPITAL

¹ https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/04/Assessment-report_OTCA27.pdf

SAK 138-21 VEDLEGG 2

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*:	ID2020_017
Metodens tittel:	Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Göran Dybner
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	ProstaLund
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	goran.dybner@prostalund.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Vi har gjennomgått EUnetHTA-rapporten dere har ventet på, og dessverre merker vi at den er av lav kvalitet og ikke har noen konklusjon som gir mening. Vi synes også det er bemerkelsesverdig at forfatterne av denne rapporten ser ut til å mangle oppdaterte fakta om hvordan den videreutviklede TUMT i form av CoreTherm utføres. CoreTherm-metoden benytter lokalbedøvelse og ikke som det står i rapporten med generelt eller spinalbedøvelse. Videre har de historiske data om indikasjonen på CoreTherm endret seg og er blitt bredere. EUnetHTA-rapporten blander studier med ulike TUMT-teknikker som om TUMT er generisk. ProstaLund med CoreTherm har raffinert og videreutviklet TUMT-teknologien med alt fra hvordan intraprostatiske injeksjoner av adrenalin / lokalanestesi er gitt før behandling, hvordan mikrobølgeantennen leverer energi, kateterkjøling, sanntids prostatatemperaturmålinger

gjennom behandlingen, sanntids celledødsberegning med både primære og sekundære behandlingspunkter.

Dessverre er bare en av fire TUMT-studier med CoreTherm tatt med, mens de tre andre er fra andre TUMT-produsenter. CoreTherm-studien viser sammenlignbare resultater med TURP, mens de andre TUMT-metodene ikke er like effektive. Bemerkelsesverdig er at de savnet nylig publiserte randomiserte komparative studier med CoreTherm vs TURP.

Fredrik Stenmark skriver i en helt **nypublisert** (3. mai -2021) avhandling (side 26) https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/67651/2/gupea_2077_67651_2.pdf ved Sahlgrenska-akademiet ved Göteborgs universitet at «CoreTherm has components that should mean that it ought to be considered a different method, as opposed to regular TUMT. Although the general principle of heating the prostatic tissue via a device creating microwaves is shared, the fact that temperatures are measured continuously during treatment is a crucial difference. While some manufacturers focused on the transition from low-energy TUMT to high-energy TUMT one manufacturer chose to measure intraprostatic temperatures and developed the feedback technique, which later became named CoreTherm. Thus, it would be appropriate to regard CoreTherm versus other variations of TUMT as different methods. This opinion is reminiscent of how M-TURP and B-TURP are viewed. However, these methods have more in common compared to different microwave treatments.»

FHIs metodevurdering er bedre enn EUnetHTA-rapporten, men vi mener at CoreTherm-konseptet ikke bør ses på som en erstatning for TURP, men som et **supplement**. Moderne TUMT med CoreTherm Concept fungerer for mange pasienter som TURP og er et alternativ når TURP ikke er ønskelig. De som er redd for kirurgi, har også et alternativ med CoreTherm Concept. Den ene metoden utelukker ikke den andre. Stenmark skriver i den ovennevnte avhandlingen at CoreTherm Concept "fills the enormous gap between conservative treatment for those men who wish to be cured instead of being doomed to lifelong medication or replace surgery for those wanting a less invasive procedure." og "By introducing the CoreTherm Concept, we can supplement the treatment armamentarium with a method available to all men who want to avoid medication or surgery."

Dagens moderne og videreutviklede mikrobølgebehandling kalt CoreTherm Concept inkluderer 3 grunnleggende teknologiforbedringer sammenlignet med TUMT i rapporten:

1. PLFT = temperatur-tilbakemelding i sanntid under behandlingen
2. Transuretral lokalbedøvelse med adrenalin/mepivacaine i prostatas 4 kvadranter via et spesielt kateter som gjør behandlingen i stor grad smertefri. Stopper blodsirkulasjonen og reduserer behandlingstiden fra 1 time til mindre enn **15 minutter**. Responder rate forbedret til ca 90%.
3. Evne til energidosering i forhold til prostatastørrelse med manuell og automatisk behandlingsendepunkt for maksimal effektivitet og sikkerhet.

Vi savner også den 5-årige oppfølgingen av CoreTherm-studien (Wagrell) som er nevnt i FHI-rapporten. Denne 5-årige oppfølgingen ble publisert av Mattiasson <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270624/> og rapportert i svenska Läkartidningen <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/nyar-on/2008/01/varmebehandling-lik-bra-som-kirurgi-vid-forstorad-prostata/>

Andre faktorer som er viktige, men som av naturlige årsaker ikke er fremhevet i metodevurderingen er:

1. CoreTherm Concept frigjør kirurgiplass, anestesitjenester og et postoperativt liggedøgn.

2. Pasienter som er svært gamle og syke med medikamenter der kirurgi ikke er mulig, kan få tilbud om kurativ behandling med CoreTherm Concept.
3. CoreTherm Concept er et alternativ til åpen kirurgi på store kjertler >80cc

Fredrik Stenmark nevner blant annet: –Studiene som inngår i avhandlingen min har gitt grunnlag for forenklet behandling med mikrobølger. Resultatene viser at store prostatakjertler kan behandles med mikrobølgeterapi, med gode resultater. Bare om lag 10 prosent av pasientene måtte behandles på nytt med kirurgi, gjennomsnittlig oppfølgingstid var 10 år. [Fredrik Stenmark - Mikrovågsterapi – en framgångsrik snabb behandling vidgodartad prostataförstoring | Göteborgs universitet \(gu.se\)](#)

Kostnadsaspektet bør være interessant når Nye Metoder fatter sin beslutning: Dr Erik Sagens **nylig publiserte** studie om kostnadene ved TURP viser at denne operasjonen koster totalt rundt 4000 euro. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645423/> En CoreTherm behandling koster ca 2,000-2,500 euro totalt. Den store fordelene med CoreTherm er at den utføres poliklinisk og at ingen operasjonssaler, anestesipersonell eller omsorgssted etter behandling må brukes. For å sitere Fredrik Stenmark: –Det er også slik at mitt perspektiv som driftsleder gjør at jeg mener at TUMT bør kunne tilbys flere pasienter, da det sparer kirurgiske ressurser, noe som tilføres andre pasientgrupper. [Fredrik Stenmark - Mikrovågsterapi – en framgångsrik snabb behandling vidgodartad prostataförstoring | Göteborgs universitet \(gu.se\)](#)

I januar ble data fra komparativ registerstudie der risikoen for prostatakreft etter behandling med varmebehandling (TUMT) eller kirurgi (TURP) ble evaluert. Register-studien indikerer at pasienter behandlet med ProstaLunds metode, CoreTherm®, har mer enn halvert risiko for å få en prostatakreftdiagnose enn pasienter som har hatt TURP-kirurgi. Oppfølgingsperioden var mellom 1995-2019 og resultatet er statistisk signifikant. Studien analyseres av svenske forskere for å konkludere resultatene.

CoreTherm Concept utføres for tiden i økende grad på 18 klinikker i Sverige og 5 i Danmark og etterspørres av mange pasienter i stedet for TURP. I Region Stockholm i Sverige er refusjonsordningen for CoreTherm Concept økt for de private urologene slik at flere pasienter kan tilbys dette alternativet <https://www.mynewsdesk.com/se/moderaterna-stockholms-lans-landsting/pressreleases/baettre-och-mer-skonsam-vaard-foer-patienter-med-godartad-prostatafoerstoring-3050260> og i den nest største svenske regionen Västra Götaland har i mars 2021 signert materialer for 800 CoreTherm-behandlinger. <https://mfn.se/a/prostalund/prostalund-tecknar-fyraarigt-ramavtal-med-vastra-gotalandsregionen>

Cochrane konkluderte med at “Microwave thermotherapy is an effective treatment to relieve urinary symptoms and urinary flow problems caused by an enlarged prostate gland”. https://www.cochrane.org/CD004135/PROSTATE_microwave-thermotherapy-is-an-effective-treatment-to-relieve-urinary-symptoms-and-urinary-flow-problems-caused-by-an-enlarged-prostate-gland

Det offentlige norske helsevesen bør gi pasienter muligheten til å velge CoreTherm dersom de de ønsker det.

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?

Ja, CoreTherm har vært brukt siden 2018 ved Colosseum Mann/ C-Medical Majorstuen i Oslo.

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med moderate til alvorlige symptomer på grunn av godartet prostataforstørrelse.

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

TURP, TAE

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: Når pasienter får objektiv informasjon om de ulike behandlingene som er tilgjengelige, velger et stort antall CoreTherm over alternativene, spesielt siden det er en lett tilgjengelig minimalt invasiv prosedyre som ikke involverer anestesi og overnatting på sykehus.

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: medical device class IIb med EC sertifikat til MDD til 2024-05-24

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: Arbeider hos ProstaLund som markedsjef for CoreTherm.

Saksnummer: 138-21. Vedlegg 3

EUnetHTA rapport om behandlingsmetoder for benign prostatahyperplasi

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	19.05.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- I påvente av en planlagt metodevurdering fra EUnetHTA om behandling av benign prostatahyperplasi har Bestillerforum tidligere satt behandlingen av to saker på vent.
- EUnetHTA-rapporten som er relevant for sakene ID2018_052 (fotoselektiv vaporisering) og ID2020_017 (Transuteral mikrobølgebehandling) ble publisert i mai.
- Metodevurderingen fra EUnetHTA er publisert ([lenke](#))
- Folkehelseinstituttet gjør kort rede for rapporten og åpner for diskusjon om hvordan de aktuelle sakene skal håndteres videre.

Transuteral mikrobølgebehandling (TUMT)

TUMT er ment som behandlingsalternativ til pasienter der det foreligger indikasjon for TURP, men der TURP ikke er ønsket eller hensiktsmessig. TUMT kan gjennomføres poliklinisk. Folkehelseinstituttet leverte og publiserte en forenklet metodevurdering om TUMT høsten 2020 (1), men saken er ikke sendt til beslutning. Begrunnelsen for å avvente beslutning var dels et ønske om å avvente publiseringen av metodevurderingen fra EUnetHTA og dels at metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet ikke inneholder informasjon om kostnader.

EUnetHTA-rapporten (2) inneholder ikke resultater om TUMT utover de som ble formidlet i Folkehelseinstituttets metodevurdering. Prostaland skriver i et innspill at de vurderer Folkehelseinstituttets metodevurdering som bedre enn EUnetHTA-rapporten. Prostaland skriver at deres utstyr, CoreTherm, er basert på videreutviklet teknologi som ikke uten videre kan sammenlignes med annet utstyr, og at dette ikke er tatt tilstrekkelig hensyn til. I analysene som ligger til grunn for Folkehelseinstituttets metodevurdering er det gjort subgruppeanalyser for å sammenligne utstyr fra ulike produsenter, men de inkluderte studiene gir ikke grunnlag for å konkludere rundt eventuelle subgruppeeffekter.

Folkehelseinstituttets metodevurdering av TUMT inneholder ikke en helseøkonomisk vurdering, og Bestillerforum for nye metoder bes vurdere om dette skal etterbestilles. En nylig publisert svensk artikkel har beregnet at kostnader forbundet med TURP til omkring €4000 per pasient (3). Prostaland anslår prisen for behandling med CoreTherm til mellom €2000 og €2500, og en eldre studie anslår prisforskjellen er 30-40% i favør av TUMT/CoreTherm (4). Blant private tilbydere av TURP og CoreTherm i Norge ser det ut til å være variasjon i prissetting. Usikre tall indikerer at CoreTherm er noe rimeligere enn TURP, men at differensen kan være noe mindre enn 30% samtidig som risiko for re-operasjon noe større mindre etter TURP (2).

Sekretariatet for nye metoder har, gjennom RHF-koordinatorene, etterspurt innspill fra kliniske fagmiljø i de regionale helseforetakene. Ingen av de mottatte innspillene, peker på TUMT eller CoreTherm som relevant for deres virksomhet.

Fotoselektiv vaporisering (PVP)

Metodevurderingen fra EUnetHTA identifiserte og inkluderte fem randomiserte kontrollerte studier om fotoselektiv vaporisering, hvorav tre sammenligner fotoselektiv vaporisering med TURP (n=3). Konklusjonene er gjennomgående svært usikre, men kan peke i retning av at de positive effektene av PVP kan være noe mindre og bivirkningene litt færre sammenlignet med TURP.

12 mnd oppfølging

- **IPSS:** MD 1,2 (95% KI 0,0 til 2,4) i favør TURP
- **Qmax:** MD -1,2 (95% KI -3,6 til 1,2) i favør TURP
- **Postvoid residual:** MD 11,2 (3,0 til 19,5) i favør TURP
- **QoL:** MD 0,2 (-0,1 til 0,5) i favør TURP
- **Re-intervensjon:** RR 0,86 (0,57 til 1,31) i favør PVP
- **Transfusjonsbehov:** RR 0,11 (0,02 til 0,59) i favør PVP
- **Urininkontinens:** RR 2,60 (1,18 til 5,72) i favør TURP
- **Erekttil funksjon (IIEF-5):** MD -1,12 (-2,93 til 0,69) i favør PVP

Innspillene som er mottatt fra flere kliniske fagmiljøer tilsier at metoden ikke vurderes som relevant i Helse-Sør Øst RHF. Innspill fra St. Olav tilsier at metoden er i etablert og i regelmessig bruk der.

Andre sammenligninger

Tabellen viser hvilke andre behandlingsmetoder som er sammenliknet direkte med TURP i metodevurderingen til EUnetHTA. Mange av de aktuelle behandlingsmetodene er allerede i rutinemessig bruk ved flere sykehus der valg av teknikk avhenger av prostatavolum.

PAE (Prostate artery embolisation) trekkes frem som en aktuell og lovende teknikk av flere fagmiljø, og det pågår en randomisert kontrollert studie på Oslo Universitetssykehus. Når det gjelder PAE identifiserte forfatterne av EUnetHTA-rapporten fem kliniske studier, men studiene har mange svakheter og viser til dels sprikende (ikke-konklusive) resultater om effekt. Når det gjelder bivirkninger er resultatene tydeligere i favør av PAE for uretrale strikturer, urinveisinfeksjoner og ereksjonsproblemer. For andre teknikker viser EUnetHTA-rapporten at sammenligningene preges av få studier og svært usikre konklusjoner. Svakheterne i dokumentasjonsgrunnlaget tilsier at videre arbeid basert på EUnetHTA-rapporten neppe leder til et beslutningsgrunnlag som gir grunn til å prioritere noen metoder fremfor andre.

Til diskusjon

- Er det behov for ytterligere dokumentasjon om økonomiske konsekvenser knyttet til en eventuell innføring av TUMT, eller kan saken sendes til beslutning basert på ovennevnte kostnadsinformasjon?
- Innspill fra fagmiljø tyder på at PVP er innført på noen sykehus, men det er variasjon i praksis. På grunn av usikkerhet om effekt og sikkerhet som fremkommer i EUnetHTA-rapporten vet vi at dokumentasjonsgrunnlaget har store begrensninger. Hvordan skal sak ID2018_053 følges opp i Nye metoder? Er EUnetHTA-rapporten tilstrekkelig til å understøtte videre saksbehandling?
- Bestillerforum for nye metoder bes vurdere behov for å følge opp noen av de andre metodene som omhandles i EUnetHTA-rapporten (tabell).

Tabell Studier som direkte sammenligner TURP versus andre teknikker.

Kortnavn	Fullt navn	Innspill fra klinikk	Ant. studier
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	Aktuell: førstevalg ved volum > 80 cm ³	14
B-TUVP	Bipolar transurethral vaporisation of the prostate	Aktuell	10
TUIP	Transurethral incision of the prostate	Aktuell gjennom mange år	5
B-TUEP	Bipolar transurethral enucleation of the prostate	Aktuell: variant av TURP	5
ThuLEP	Thulium laser enucleation of the prostate		5
TUVRP	Transurethral vaporesction of the prostate		5
PAE	Prostate artery embolisation	Aktuell: krever ikke anestesi. Pågående studie på OUS der pasienter randomiseres til PEA eller TUR-P/ TVP	5
PVP	Photoselective vaporisation of the prostate	Aktuell på St-Olav, ikke aktuell i Helse SørØst	3
DioLEP	Diode laser enucleation of the prostate		2
TmLRP	Thulium laser resection of the prostate		2
TURP + TUIP		Aktuell: gullstandard avhengig av prostatavolum	2
DioLVP	Diode laser enucleation of the prostate		2
B-VEP	Bipolar vapoenucleation of the prostate		1
PVEP	Plasmakinetic vapoenucleation of the prostate		1
Aquablation			1
B-TUERP	Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate	Aktuell: variant av B-TUEP	1
ThuVARP	Thulium laser vaporesction of the prostate		1
M-TUERP	Monopolar transurethral enucleoresection of the prostate		1
PUL	Prostatic urethral lift		1
ThuVEP	Thulium laser vapoenucleation of the prostate		1

Referanser

1. Dalsbø TK, Fretheim A. Effekt av transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) sammenlignet med transuretral reseksjon av prostata (TUR-P) ved benign prostatahyperplasi. Rapport 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.
2. EUnetHTA OTCA27 Authoring Team. Comparative effectiveness of surgical techniques and devices for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Collaborative Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2021. Report No.: OTCA27. Available from:
3. Sagen E, Javid R, Livrand L et al. Patient related factors affecting in-hospital costs of a TURP procedure, Scand J Urol, 2021; DOI: 10.1080/21681805.2021.1893380
4. Kobelt G, Spångberg A, Mattiasson A. The cost of feedback microwave thermotherapy compared with transurethral resection of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2004;93 543-48; doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04689.x
5. Herrmann TRW, Gross AJ, Schultheiss D et al Transurethral microwave thermotherapy for the treatment of BPH: still a challenger? World J Urol 2006;24(4):389-96

Saksnummer: 139-21

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	11.06.2021

Vedr. Innspill fra Abbvie knyttet til to saker i Nye metoder knyttet til venetoklaks til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Sakene det er snakk om er:

ID2018_017: Beslutning i Beslutningsforum (26.08.2019)

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, *der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.*

og

ID2019_096: Beslutning i Bestillerforum RHF (27.01.2020):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, *spesifisert til der tidligere behandling har vært med signalveis-hemmer.*

Bakgrunn for saken

Abbvie har ved flere anledninger, og senest 04.06.2021, gitt innspill til Nye metoder med ønske om at avgrensingen i beslutningen i ID2018_017 fjernes (det vil si at kriteriet om at tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer fjernes). Dersom denne avgrensingen fjernes vil det heller ikke være rasjonale for å gjennomføre oppdraget gitt i ID2019_096, ettersom pasientpopulasjonen i denne bestillingen da vil være inkludert i den foreslåtte, endrede beslutningsordlyden for ID2018_017.

Abbvie argumenterer for at avgrensingen i beslutningen for ID2018_017 kan fjernes på følgende måte i sin siste e-post til Nye metoder:

Når venetoklaks nå også er innført i førstelinje for del(17p)/TP53 slik som ibrutinib, og er i anbud med ibrutinib, vil det være naturlig at begrensningen som står i beslutningen for ID2018_017 fjernes. At ibrutinib var eneste førstelinjebehandling for gruppen del(17P)/TP53 var avgjørende for vurderingen i andrelinje ettersom ibrutinib derfor ble ansett å være «feil» komparator pga. behandlingslinje, noe som nå ikke lenger er tilfellet.

Beslutningen for venetoklaks i førstelinje KLL som Abbvie henviser til over er ID 2019_100:

ID2019_100: **Beslutning i Beslutningsforum** for nye metoder (31.05.2021)

Venetoklaks (Venclyxto) innføres i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er grunnlag for å opprettholde bestillingen i ID2019_096 selv om venetoklaks nå kan benyttes til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon i førstelinjebehandling av KLL. Avgrensingen av beslutningen i ID2018_017 var knyttet til at metodevurderingen ikke inneholdt en vurdering av hvorvidt sekvensiell behandling med flere linjer med BTK- og BCL-2-hemmere oppfylte prioriteringskriteriene.

Sett i lys av at det som en konsekvens av beslutningen i ID2019_100 nå er både BTK- og BCL-2-hemmer tilgjengelig i førstelinje, samt at det er flere pågående og/eller bestilte metodevurderinger som kan komme til å utvide behandlingstilbudet med disse legemiddelklassene betydelig, vurderes det som relevant å gjennomføre en vurdering av om sekvensiell behandling med disse legemiddelklassene oppfyller prioriteringskriteriene. Dette er en vurdering som ikke har blitt gjort i ID2019_100, og som fortsatt vurderes som relevant å gjennomføre. Imidlertid mener Legemiddelverket at ordlyden i ID2019_096 er noe upresis og det anbefales å presisere at dette gjelder tidligere behandling med både BTK- og BCL-2-hemmere.

Anbefaling til Bestillerforum

Opprettholdelse av hhv. beslutning og bestilling i ID2018_017 og ID2019_096. Bestillingsordlyden i ID2019_096 endres til «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, *spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.*»

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*:	ID2018_017
Metodens tittel:	Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Fredrik Holmboe
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AbbVie AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Fredrik.holmboe@abbvie.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Opphevet begrensning fra ID2018_017 ved en forenklet vurdering i sammenheng med ID2019_100, faglig likeverdighet og anbud (ref. ID2019_096) Metoden ble evaluert i ID2018_017, men resulterte i en begrensning. Denne er foreslått evaluert i ID2019_096. Nå evalueres metoden i førstelinje (ID2019_100), og metoden er anbudsutsatt. Beslutning i ID2019_100 vil etter AbbVie sitt syn medføre at det ikke lenger er nødvendig med en metodevurdering i ID2018_017/ID2019_096. Se nærmere begrunnelse i punkt 10 under.

AbbVie foreslår derfor at samtidig med beslutning i ID2019_100 så fjernes begrensningen i ID2018_017.

Det er bestilt en metodevurdering (ID2019_096), og dersom man på tross av våre innspill her og vurderingene i ID2019_100 ikke velger denne tilnærmingen, ønsker vi at ID2019_096 opprettholdes slik at vi snarest mulig etter beslutning i ID2019_100 kan levere inn dokumentasjon for denne bestillingen.

Metoden er faglig likestilt med BTKi i ID2018_017 og i anbudet. Når venetoklaks innføres i førstelinje til del(17p)/TP53 (ID2019_100) er sekvensen Ven → Ibrutinib fullstendig innført. Ettersom produktene er anbudsutsatt og ansett som faglig likeverdige av spesialistgruppen innebærer det at ibrutinib → Ven er den alternative sekvensen i anbudet. Anbudet sørger for at rimeligste sekvens foretrekkes.

Når begge sekvensene er likestilt og skal konkurrere i anbud bør de nødvendigvis også være likeverdige innført. Det innebærer å fjerne begrensningen fra ID2018_017, se nærmere begrunnelse i punkt 10 under.

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: Den ble innført i ID2018_017: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: ID2018_07 besluttet 26/8-2019
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet: Behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling

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

Beskriv kortfattet: Ibrutinib, som er ansett som faglig likeverdig med venetoklaks av spesialistgruppen og anbudsutsatt.

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: Ettersom metoden allerede er ansett som faglig likeverdig og anbudsutsatt vil det være viktig for pasientene at ikke betingelser ved innføring i kombinasjon med anbudet medfører ulikt behandlingstilbud avhengig av anbudsresultat. Se punkt 10 under.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Sakene ID2019_096 og ID2019_100 bør kunne besluttes samtidig. Dette skyldes at:

- Ibrutinib og venetoklaks er ansett som faglig likeverdige
- Begge er derfor inkludert i anbudet
- Dette innebærer at man bør kunne legge til grunn at de behandles likt i beslutningene dvs. at sekvensene må likestilles

- Endringen fra ID2018_017 er at når førstelinje venetoklaks nå innføres i del(17p)/TP53 er sekvensen Ven – Ibrutinib fullstendig innført
- Sekvensen Ibrutinib – Ven er ikke innført pga. begrensningen
- Sekvensen Ibrutinib – Ven kunne vært sammenlignet med Ven – Ibrutinib i en metodevurdering, men er unødvendig fordi
 - Sammenligning med ibrutinib ble gjort allerede i ID2018_017
 - Anføringen fra ID2018_017 om at ibrutinib var feil komparator i subgruppen del(17p)/TP53 ettersom ibrutinib var førstelinjebehandling vil ikke lenger være gjeldende
 - De to legemidlene er i anbud slik at den rimeligste sekvensen uansett vil være foretrukket
 - Legemidlene er vurdert som faglig likeverdige og må behandles likt, men begrensningen gjelder kun venetoklaks. Etter vårt syn er ikke dette i henhold til kravene for å kalle to legemidler faglig likeverdige

- I andre tilfeller når legemidler er ansett som faglig likeverdige er man pragmatiske i innføringen når de skal inngå i anbud
- At de to legemidlene i seg selv anses som likeverdige er rimelig
- Å anbudsette dem basert på faglig likeverdighet, men samtidig opprettholde begrensningen fra ID2018_017, innebærer at behandlingen man faktisk tilbyr pasienten IKKE er faglig likeverdig ettersom de vil få et ulikt tilbud avhengig av anbudsvinner, enten:
 - Sekvensen Ven – Ibrutinib
 - Kun Ibrutinib

- Det er ikke likegyldig om pasienten får tilbud om den ene eller andre sekvensen i de to alternativene, for det er avgjørende for pasienten å kunne få tilbud om behandling også etter ibrutinib når sykdommen progredierer

- En vurdering av faglig likeverdighet og anbudsetting betinger etter vårt syn et faglig likeverdig tilbud til pasient uavhengig av anbudsvinner, dvs. enten:
 - Ven – Ibrutinib
 - Ibrutinib – Ven

- Venetoklaks er i vurderingene vist å være et rimeligere alternativ sammenlignet med ibrutinib både i første- og andrelinje
- Begrensningen bør som følge av dette enkelt kunne fjernes samtidig med beslutningen i ID2019_100

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: AbbVie eier og markedsfører behandlingen som skal vurderes.

Tittel

Til: Bestillerforum HF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 11.06.2021

1. Innledning

Formålet med dette notatet er å beskrive konkurransesituasjonen for signalveishemmere som er aktuelle i behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

2. Bakgrunn

Det er i dag tre signalveishemmere som er innført som behandling innen KLL, idelalisib (Zydelig), ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto). Grunnet bivirkningsprofil er for tiden bare de to sistnevnte aktuelle.

Ibrutinib (imbruvica) ble 14.12.2015 innført av Beslutningsforum som monoterapi til behandling av voksne pasienter med KLL som

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris skal gjelde for alle indikasjoner.

Venetoklaks (Venclyxto) er innført av Beslutningsforum til behandling av voksne pasienter med KLL ved følgende indikasjoner:

- i kombinasjon med rituksimab etter minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer. (ID2019_017, besluttet 26.8.2019)
- kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. (ID2019_100, besluttet 31.5.2021)

Ibrutinib og venetoklaks anskaffes gjennom åpen anbudskonkurranse, senest LIS2107 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.

Sykehusinnkjøp HF – www.sykehusinnkjop.no

Postboks 40
9811 Vadsø

Besøksadresse:
Hermetikken
Tollbugata 7
9800 Vadsø

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

Org nr: MVA 916 879 067 NO



3. Problemstillinger

LIS2107 ble utlyst med følgende sammenligningsgrunnlag innen blod- og lymfekreft og undergruppen kronisk lymfatisk leukemi:

- Ibrutinib og venetoklaks + rituksimab vil bli sammenlignet med hverandre for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt en tidligere behandling (som ikke er signalveishemmer). Månedlige legemiddelkostnader vil bli beregnet med utgangspunkt i følgende behandlingsperioder:
 - For Ibrutinib – kontinuerlig behandling omregnet til månedskostnad
 - For venetoklaks + rituksimab – kostnader for venetoklaks titreringsdose og påfølgende 24 måneder og rituksimab 6 sykluser. Disse kostnadene omregnes til månedskostnad ved at kostnadene fordeles på 53,6 måneder.

LIS-spesialistgruppe har vurdert at Ibrutinib og venetoklaks + rituksimab er faglig likeverdige for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt en tidligere behandling (som ikke er signalveishemmer).

LIS-spesialistgruppe har hittil vurdert at det ikke er tilstrekkelig data/erfaring for å anse signalveishemmere som faglig likeverdige i førstelinje, der spesifikke mutasjoner tilsier at kjemoterapi ikke er egnet. Denne vurderingen kan endres etter hvert som klinikerne får mer erfaring med legemidlene og/eller det tilkommer mer data gjennom studier.

Behandling med to eller flere signalveishemmere etter hverandre (sekvens) er hittil ikke innført i spesialisthelsetjenesten eller vurdert for likeverdighet i forbindelse med utarbeidelse av konkurransegrunnlag.

4. Oppsummering

Venetoklaks+rituksimab/anti-CD-20 antistoff er innført av beslutningsforum basert på ibrutinib som komparator.

Venetoklaks+rituksimab og ibrutinib er ansett som faglig likeverdige hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt en tidligere behandling (som ikke er signalveishemmer).

Venetoklaks+obinutuzumab (anti-CD20-antistoff) og ibrutinib er foreløpig ikke ansett som faglig likeverdige hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi i førstelinje.

Saksnummer: 140-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.06.2021

ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av hereditært angioødem**Hva saken omhandler i korte trekk**

Statens legemiddelverk har gjort en hurtig metodevurdering for ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av hereditært angioødem. Saken var oppe i Beslutningsforum for nye metoder 27.01.2020 med følgende beslutning:

1. Lanadelumab (Takhzyro) innføres ikke nå til behandling av hereditært angioødem.
2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.

Fagmiljø i Helse Vest og Helse Midt har sendt inn et innspill til saken. De anmoder Beslutningsforum om å ta hensyn til deres kliniske erfaring og helhetsvurdering som behandlende spesialister innen HAE, og re-vurdere beslutningen, slik at produktet også kan gjøres tilgjengelig for norske pasienter.

Til diskusjon

Bestillerforum for nye metoder bes vurdere hvordan best håndtere henvendelsen.

Vedlegg:

- Innspill fra fagmiljø

Gjelder beslutningen om å avvise refusjon for en subkutan langtidsforebyggende behandling for arvet angioødem (HAE).

Helse Midt og Helse Vest har behandlingsansvar for over halvparten av den totale populasjonen av HAE-pasienter i Norge. Vi behandler pasienter med store medisinske behov der nye forebyggende behandlingsalternativer er nødvendige. Dagens standardbehandling substituerer mangel på C1-hemmer (intravenøs (i.v.) administrering av C1-hemmere) og administreres minimum 2 ganger/uke. Vår erfaring i klinisk praksis, som også støttes av data fra Reseptregisteret, tilsier at en ikke ubetydelig andel av pasientene ikke oppnår adekvat sykdomskontroll med dagens standardbehandling. I tillegg opplever mange pasienter utfordringer med å administrere i.v.- medisin, og vi har mange eksempler på at pasienter med stort behov allikevel velger vekk en forebyggende behandling av denne grunn. De trenger ofte hjelp av helsepersonell, som gir en økt belastning på helsetjenesten. Subkutan administrasjonsform vil være spesielt hensiktsmessig for disse pasientene, samtidig som den gir en betydelig livskvalitetsforbedring.

Takhzyro (ID2018_093) er den første subkutan langtidsforebyggende behandling av HAE i Norge som har vært til vurdering i Nye Metoder. Klinisk evidens og erfaring fra andre land tyder på at Takhzyro er en effektiv behandling som initialt injiseres annenhver uke. For en del av pasientene kan administrasjonsintervallene økes til hver fjerde uke, med påfølgende betydelig reduksjon i behandlingskostnader.

Takhzyro fikk en negativ beslutning i Januar 2020 basert på at det «...ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten...» samt at prisen var for høy. For sjeldne sykdommer er det vanskelig å gjennomføre head-to-head studier, og det foreligger begrenset evidens på dagens standardbehandling (C1- hemmere). Vi er kjent med at det er gitt en betydelig rabatt og innhentet data fra Reseptregister for den totale HAE populasjonen i Norge. Med den nye prisen, og basert på tall fra Reseptregisteret, kan Takhzyro være en besparelse for det Norske helsevesen, særlig for pasienter som ikke oppnår en adekvat sykdomskontroll med dagens standardbehandling med C1-hemmere.

I vår klinisk praksis opplever vi sterkt behov for en mer effektiv og enklere behandling for denne pasientgruppen. Erfaringen så langt er at Takhzyro gir en betydelig livskvalitetsforbedring, og med økt behandlingsintervall også lavere behandlingskostnader enn dagens standardbehandling. Behandling med Takhzyro vil kreve en tett oppfølging initialt både med tanke på effekt og behandlingsintensitet. Som behandlere er vi bevisst vårt ansvar både når det gjelder kvalitet og pris på behandlingen.

Takhzyro er allerede tilgjengelig for pasienter i andre land det er naturlig å sammenligne oss med, for eksempel Danmark, Finland, UK etc. Vi anmoder Beslutningsforum om å ta hensyn til vår kliniske erfaring og helhetsvurdering som behandlende spesialister innen HAE, og re-vurdere beslutningen, slik at produktet også kan gjøres tilgjengelig for norske pasienter.

Kåre Steinar Tveit

Seksjonsoverlege

Helse Bergen HF

Haukeland Universitetssykehus

Robert Brudevold

Seksjonsoverlege

Helse Møre og Romsdal HF,

Ålesund

Katharina Brekke Conde

Overlege

Helse Stavanger HF

Saksnummer: 141-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.06.2021

Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk.**Hva saken omhandler i korte trekk**

Saken gjelder oppfølging av to beslutninger gitt i Bestillerforum for nye metoder 18.01.2021.

Bestillerforum ba om å få sakene tilbake med forslag om nærmere spesifisering av metodevurderingsløp etter avklaring med relevant LIS-spesialistgruppe.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (18.01.2021):

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

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (18.01.2021):

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

Sykehusinnkjøp HF, LIS bekrefter at de har undersøkt med spesialistgruppen og at ID2021_013 bimekizumab og ID2021_014 filgotinib bør gå som B-løp.

Forslag til beslutning:

Bestillerforum for nye metoder tar sakene til orientering. Sekretariatet for Nye metoder oppdaterer beslutningene med at det skal gjennomføres en forenklet metodevurdering (løp B).

Vedlegg:

- Mail fra Sykehusinnkjøp HF, LIS med bekreftelse på anbefalte løp

Fra: [Ellen Nilsen](#)
Til: [HSORHF PB Nye Metoder](#)
Emne: VS: Bimekizumab og filgotinib
Dato: onsdag 26. mai 2021 13:32:17
Vedlegg: [image001.png](#)
[image002.png](#)

Fra: Erik Sagdahl <Erik.Sagdahl@sykehusinnkjop.no>

Sendt: fredag 21. mai 2021 13:06

Til: Ellen Nilsen <Ellen.Nilsen@helse-sorost.no>

Kopi: Christina Sivertsen <Christina.Sivertsen@sykehusinnkjop.no>; Asbjørn Mack
<Asbjorn.Mack@sykehusinnkjop.no>

Emne: Bimekizumab og filgotinib

Hei Ellen,

Jeg bekrefter at vi har undersøkt med spesialistgruppen at ID ID2021_013 bimekizumab og ID ID2021_014 filgotinib bør gå som B-løp.

Mvh

[Erik Sagdahl](#)

Rådgiver, divisjon legemidler

Mobil: +47 47 25 95 52

Sentralbord: +47 789 50 700

erik.sagdahl@sykehusinnkjop.no / Lync

www.sykehusinnkjop.no

Saksnummer: 142-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	12.06.2021

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

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Følgende bestilling, ID2020_073 Fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler til behandling av voksne med multiresistent HIV-1-infeksjon, har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjennelse, som var den 04.02.2021.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler til behandling av voksne med multiresistent HIV-1-infeksjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 12.06.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

.

Saksnummer: 143-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.06.2021

ID2020_031 Spinraza til voksne og ID2017_001 Spinraza til barn. Sak fra Interregionalt fagdirektørmøte.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det vises til følgende beslutninger fra tidligere møter i Bestillerforum for nye metoder

Spinraza til barn (ID2017_001)

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (15.02.2021):

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen for å få en belysning av konsekvensene av de foreslåtte kriteriene for antall nye pasienter. Sykehusinnkjøp HF, LIS tar kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger. Saken sendes deretter til de interregionale fagdirektørene for videre behandling.

Spinraza til voksne (ID2020_031)

Beslutning fra Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021)

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

Formålet med saken er å fremme for Bestillerforum for nye metoder beslutning fra Sak 147-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021: «*Spinraza til voksne og barn – nytt pristilbud*»

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021

1. Saken fremmes for Bestillerforum i møtet 21. juni.
2. Det interregionale fagdirektørmøtes innstilling er at det startes metodevurdering for voksne over 18 år. Jmf. ID2020_031
3. Sakene skal ikke vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand, fordi antallet pasienter som mottar denne behandlingen er høyere enn grensen for små pasientgrupper som er satt til 50.

NYE METODER

Vedlegg:

- Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS (unntatt offentligheten)
- Foreløpig referat fra interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021

Møteinnkalling Interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021

Tid: 10 juni kl 1700-1900

Sted: Teams

Møtedeltagere:

Geir Tollåli, fagdirektør Helse Nord RHF (møteleder)

Bjørn Gustafsson, fagdirektør Helse Midt-Norge RHF (leder av Bestillerforum) forfall

Lars Eikvar fungerende fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Baard-Christian Schem, fagdirektør Helse Vest RHF

Gunn Fredriksen, seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Nye Metoder), valgfri deltakelse.

Tilstøtende møter:

Iselin Dahlen Syversten

Per-Ivar Riverenes

Asbjørn mack

Tonje marie Lukkasen

Christina Kvalheim

Erik Sagdahl

Gunn Fredriksen

Sekretær: Randi Spørck, Helse Nord RHF, tlf 418 51 615

Møtetelefon: Ved oppkobling via Teams

Interregionalt fagdirektørmøte 10 juni

Saksliste interregionale fagdirektører

Godkjenning av saksliste og agenda for dagen

Godkjenning av referat fra 3. juni

Referatet ble godkjent uten anmerkninger

Saker til eventuelt

Sak 147-21 Spinraza til voksne og barn – nytt pristilbud – denne saken er en oppfølging av beslutninger i Bestillerforum

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Oppsummering

Det interregionale fagdirektørmøtet drøftet saken, og anbefalte følgende:

1. Saken fremmes for Bestillerforum i møtet 21. juni.
2. Det interregionale fagdirektørmøtes innstilling er at det startes metodevurdring for voksne over 18 år. Jmf. ID202131
3. Sakene skal ikke vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand, fordi antallet pasienter som mottar denne behandlingen er høyere enn grensen for små pasientgrupper som er satt til 50.

Dato: 3. juni 2021

Formålet med dette notatet er å avklare rammene for prisdialogen Sykehusinnkjøp skal ha med Biogen ifm to saker som skal behandles i Nye metoder: Spinraza til voksne (ID 2020_031) og Spinraza til barn (ID2017_001). Formålet med notatet er også avklare om saken skal forelegges Bestillerforum og Beslutningsforum før videre forhandlinger kan fortsette.

Spinraza til voksne (ID 2020_031):

I marsmøtet i Bestillerforum 2021 ble det fattet følgende beslutning: *Bestillerforum for Nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene. Dette er en forutsetning for at arbeidet med metodevurderingen (ID 2020_031) kan starte og for at arbeidet med avtale samt eventuelle vilkår for bruk kan fortsette*

I Bestillerforum februar 2021 ble det gitt følgende oppdrag: *Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen for å få en belysning av konsekvensene av de foreslåtte kriteriene for antall nye pasienter. Sykehusinnkjøp HF, LIS tar kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger. Saken sendes deretter til de interregionale fagdirektørene for videre behandling.*

10. mai 2021 mottok Sykehusinnkjøp et nytt pristilbud fra Biogen som innebærer

Utdrag fra e-post fra Biogen:

Org nr: MVA 916 879 067 NO



[REDACTED]

Tilbud 1 innebærer [REDACTED]

Tilbud 2 innebærer [REDACTED]

Når det gjelder de nye foreslått kriteriene fra den nasjonale faggruppen opplyser Legemiddelverket at i dag behandles [REDACTED]

[REDACTED] Spinraza til barn ble innført i tjenesten under ordningen særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand hvor ett av de veiledende kriteriene er at antall pasienter skal være inntil ca. 50 pasienter. Med en ev endring av kriteriene for barn og/eller innføring av voksenpopulasjonen så må det forventes at antall pasienter vil ligge betydelig over 50 pasienter. SLV opplyser videre at de ikke har oppdatert modellen med nye data som Biogen viser til for (ENDEAR/SHINE)

Sykehusinnkjøp sin vurdering

Det er ikke mulig for Sykehusinnkjøp å foreta en realitetsvurdering av pristilbudet uten at det foreligger en vurdering fra SLV til grunn. [REDACTED]

[REDACTED]

Med pristilbud 1 [REDACTED]

Det er særlig to problemstillinger Sykehusinnkjøp har behov for å forankre i denne saken:



- 1) hva som i dette tilfelle vurderes som *vesentlig reduksjon i pris*
- 2) om saken fortsatt skal vurderes innenfor ordningen små, alvorlige til tross for at det faktiske pasientantallet og ev. endringer i kriteriene, samt voksenpopulasjonen vil innebære at antallet vil være enda lenger over. Det vil heller ikke være sannsynlig at voksenpopulasjonen oppfyller de øvrige kravene ordningen.

Ad 1) Tilbud 2 i pristilbudet er Tilbud 1 innebærer

Ad 2) Sykehusinnkjøp har bedt SLV oppdatere analysen for barn med tilbud 1.

4. Oppsummering/tilråding

Sykehusinnkjøp har behov for å avklare rammene for videre forhandlinger for Spinraza og ber om en tilbakemelding på:

- 1) hva som i dette tilfelle vurderes som *vesentlig reduksjon i pris*
- 2) om sakene fortsatt skal vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand

Sykehusinnkjøp foreslår at saken sendes til Bestillerforum til orientering til møtet 21. juni og samtidig legges fram for Beslutningsforum samme dag.

Sak 144-21 Eventuelt