

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder - offentlige sakspapirer

Sted: Fysisk møte Grev Wedels plass 5 i Oslo.

Tidspunkt: Mandag 28. august kl. 10:00- 11:30.

Deltakere: Helse Sør-Øst RHF v/ Leder i Bestillerforum, fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg
Folkehelseinstituttet v/ Fung. avdelingsdirektør Jan Marcus Sverre
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Anette Grøvan
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Anne Marthe Ringerud
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

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

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 118-23	Protokoll fra møtene 19. og 28. juni 2023.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 119-23	Forslag: ID2023_053 Mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer (eks. på utstyr Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation)).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 120-23	Anmodning: ID2023_061 Dantrolene natrium (Agilus) for barn og voksne ved intra-operativ behandling av malignt hypertermi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 121-23	Forslag: ID2023_062 Cannabidiol (Epidyolex) til behandling av medisinresistent epilepsi.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 122-23	Forslag om revurdering: ID2019_050 Buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex) som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom ≥ 16 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 123-23	Anmodning om revurdering: ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 124-23	Anmodning om revurdering: ID2020_081/ID2022_134 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 125-23	Oppdrag: ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 126-23	Oppdrag: ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) / tremelimumab til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 127-23	Oppdrag: ID2022_148 Niraparib og abirateron (Akeega) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 128-23	Oppdrag: ID2022_125 Daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Sykehusinnkjøp HF.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 129-23	Oppdrag/Metode: ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Nye opplysninger fra leverandør.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 130-23	Oppdrag: ID2020_002, ID2021_119 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 131-23	Oppdrag: ID2022_131, ID2022_132 og ID2022_133 på robotassistert kirurgi. Folkehelseinstituttet informerer om status i møtet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 132-23	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_025, ID2021_148, ID2021_128, ID2022_061, ID2021_136, ID2022_124, ID2022_144, ID2022_145, ID2022_146, ID2020_044. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 133-23	Videreutvikling av Nye metoder: Implementering av HTAR, tverretatlig arbeidsgruppe. Notat fra Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 134-23	Referat fra Heldagsmøtet i Nye metoder den 05.06.2023.	<i>Til orientering.</i>
Sak 135-23	Referater fra møtene i Nye metoders referansegrupper den 08.06.2023.	<i>Til orientering.</i>
Sak 136-23	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

19.06.2023 - Protokoll

man 19 juni 2023, 13:00 - 14:45

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Björn Gustafsson, Geir Tollåli, Bjørn Egil Vikse, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Kjetil Brurberg, Jan Marcus Sverre, Runar Skarsvåg, Asbjørn Mack, Anne Marthe Ringerud, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Camilla Hjelm, Hilde Røshol, Marianne Saugestad, Ingvild Klevan, Hanne Husom Haukland, Karianne Johansen, Øystein Kydland, Henrik Aasved, Ellen Nilsen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Orthagen, Baard-Christian Schem, sak 115-23.

Møteprotokoll

Sak 098-23 Protokoll fra møte 22. mai 2023. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 22.05.2023 ble godkjent.

Sak 099-23 Forslag: ID2023_048 Pacemaker uten elektroledning til behandling av atrieflimmer og bradykardi. Revurdering av ID2016_042. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for pacemaker uten elektroledning (Micra™ TPS) til behandling av atrieflimmer og bradykardi.

Sak 100-23 Forslag: ID2023_049 Selvledet kognitiv imaginær meditasjon (SIM) for stressmestring, økt trivsel og økt arbeidskapasitet blant helsepersonell. Til drøfting.

Det er ikke identifisert studier med kontrollgruppe og dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset.

Beslutning

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

Sak 101-23 Forslag: ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn (fra 0,5 til 6 års alder) med alvorlig atopisk dermatitt. Aldersutvidelse. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for dupilumab (Dupixent) til behandling av barn (fra 0,5 til 6 års alder) med alvorlig atopisk dermatitt som er aktuelle for systemisk behandling.

Sak 102-23 Forslag: ID2023_060 Buprenorfin (Espranor) til behandling av opioidavhengighet. Smeltetablett. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for buprenorfin (Espranor) smeltetablett til behandling av opioidavhengighet. Firma bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får markedsføringstillatelse (MT) i Norge.

Sak 103-23 Metodevarsel: ID2023_047 Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor, nevrologiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom. Oppdatert metodevarsel ID2016_007. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MR-veiledet høyintensitets fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom. Hvis produsent ikke kan levere dokumentasjonspakke i 2023 gjennomføres oppdraget som en fullstendig metodevurdering.

Sak 104-23 Anmodning: ID2023_072 Mometinib (Omjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for mometinib (Omjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose. Firma bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får positiv opinion i EMA (det europeiske legemiddelbyrået).

Sak 105-23 Oppdrag om metodevurdering av CGM ved diabetes I. Forslag fra fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Metodevurderingen skal inneholde en vurdering og formidling av metodevurderingen fra det danske Behandlingsrådet. (ID2023_074)

Sak 106-23 Oppdrag om metodevurdering av CGM ved diabetes II. Forslag fra fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene. Til drøfting.

Beslutning

En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder. (ID2023_075)

Sak 107-23 Oppdrag: ID2021_115 og ID2020_063. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av (...). Forslag om endring av oppdragene. Innspill fra firma. Til drøfting.

Utover ønsket om en alternativ prisavtale, inneholder ikke de to innspillene ny informasjon/dokumentasjon som ikke var tilgjengelig på det tidspunktet de to oppdragene ble gitt.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder tidligere oppdrag, men tilpasser ordlyd i henhold til godkjent indikasjon:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer).

Sak 108-23 Oppdrag: ID2022_125 Daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma. Til drøfting.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom. Firma bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får positiv opinion i EMA (det europeiske legemiddelbyrået).

Sak 109-23 Oppdrag: ID2021_117, ID2017_068, ID2018_080, ID2021_097, ID2021_106, ID2021_065, ID2019_131, ID2021_055, ID2017_080 og ID2021_027. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.

Til alle oppdrag i saken:

Legemiddelfirma har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 110-23 Oppdrag: ID2022_004 Teduglutid (Revestive) til beh av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder og eldre. Drøfting av videre håndtering. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer arbeidet med notatet som Statens legemiddelverk har levert. Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 111-23 Rekruttering av fageksperter til oppdrag ID2022_114. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Det har generelt vært utfordrende å rekruttere fageksperter til metodevurderingsarbeidet innen fagområdet hudsykdommer. Dette skyldes blant annet organiseringen av spesialisthelsetjenestens tilbud på dette området.

Helse Nord RHF melder i møtet at de nå har rekruttert fageksperter til det aktuelle oppdraget.

Beslutning

Sekretariatet for nye metoder tar kontakt med tilsvarende funksjoner i Sverige og Danmark og forhører seg om det er mulig å få bistand derfra til å komplettere med fagpersoner til det aktuelle oppdraget.

Sak 112-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_136, ID2021_062, ID2021_081 og ID2021_129. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 113-23 Oppfølging av rapporten «Raskere saksbehandling i Nye metoder - Tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet». Notat fra Sykehusinnkjøp HF. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 114-23 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til drøfting.

Strategien for videreutvikling av Nye metoder ble behandlet på Beslutningsforums møte tidligere samme dag.

Strategien ble godkjent med noen mindre endringer, og skal som planlagt sendes til Helse- og omsorgsdepartementet før sommeren.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 115-23 Informasjon: Oppfølging av rapport om unntaksordningen. Presentasjon i møtet v/Helse Vest RHF. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 116-23 Eventuelt

Det var en sak:

1. Dersom behov kan Bestillerforum kalles inn til ekstramøte før neste ordinære møte som er 28. august.

Bestillerforum ekstramøte 28. juni 2023

ons 28 juni 2023, 08:00 - 08:30

Teams

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Bjørn Egil Vikse, Bjørn Gustafsson, Geir Tollåli, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Asbjørn Mack, Anne Marthe Ringerud, Ingvild Klevan, Marianne Saugestad, Ole Tjomsland, Øystein Kydland, Karianne Johansen, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Orthagen, Michael Vester, Ellen Nilsen

Møteprotokoll

Sak 117-2023. ID2023_080 Revurdering og oppdrag om metodevurdering av ekulizumab til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Forslag fra fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene.

Beslutning

En kostnad-nytte-analyse gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ekulizumab til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

- Vurdering av eventuelle subgrupper med bedre kostnadseffektivitet bør inngå sammen med mulige start- og stoppkriterier.
- Håndtering og eventuelle vurderinger i andre land vi vanligvis sammenligner oss med, bes omtalt i vurderingen.

Leverandører oppfordres til å sende inn dokumentasjon.

Saksnummer 119-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_053 Mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer (eks. på utstyr Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation)) (forslag).

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er distributør av en type utstyr til metoden.
- Metoden handler om mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer. Metoden går ut på at et medisinsk utstyr leverer et naturlig nivå av mikrostrøm via små klemmer som festes på øreflippene. Mikrostrømmen sendes gjennom hjernen for å stimulere og modulere bestemte grupper av nerveceller. Metoden er tenkt å resultere i betydelig angstlindring, normalisering av humør og bedring av både søvnkvalitet- og varighet. Behandlingen varer i 20 minutter per gang.
- Behandlingen kan gjøres hjemme eller i klinikk og utstyret er lite, lett og kan henges rundt halsen.
- Metoden kan gjerne inngå i vanlig behandling for angst/depresjon og kan benyttes mens annen behandling foregår. Målet er å utvide tilbudet innenfor psykisk helse og redusere bruk av medikamenter.
- Utstyret som omtales til metoden i dette forslaget er CE-merket.
- Produsent av utstyret har etter utløpt tidsfrist ettersendt informasjon på engelsk skrevet inn i et nytt forslagsskjema (vedlagt). Det som er nytt i dette skjema er at det er utdypet noe i forhold til hvilke nerver/deler av hjernen som er involvert (virkemekanisme), kostnadsbesparelse per pasient etter studie i England, samt at de har valgt ut de 10 viktigste studiene.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (vedlagt):

- Det er identifisert lignende type utstyr som er CE-merket og i tillegg noen med usikker regulatorisk status.
- Utstyret som omtales i forslaget brukes til kranial elektroterapistimulering for behandling av angst, søvnløshet, depresjon og smerte, og transkutan elektrisk nervestimulering for behandling av akutt, kronisk og posttraumatisk smerte. Forslaget som er sendt inn omtaler kun indikasjonene angst, søvnløshet og depresjon.
- Andre behandlingsmetoder som er basert på lignende prinsipper er kjent som transkraniell likestrøms stimulering (tDCS) og elektrokonvulsiv behandling (ECT). tDCS benytter litt høyere strømstyrke, mens ECT er en behandling som gjennomføres i narkose med kraftigere strømstyrke. tDCS er behandlet i Nye metoder og innført som et alternativ for pasienter med moderat til alvorlig unipolar depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller elektrokonvulsiv behandling (ECT) ([ID2021_057](#)).
- Det synes å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon for metodevurdering av utstyr for nevnte tilstander. Grunnet flere tilbydere av utstyr for CES og tDCS foreligger det en mulighet for å gjennomføre en kartlegging av tilgjengelig utstyr og ulike utstyrstyper som benyttes for de tre indikasjonene søvnvansker, angst og depresjon. Eventuelt kan man gjennomføre en

NYE METODER

fullstendig metodevurdering på utstyr som er tilgjengelig for behandling for de tre tilstandene.

- En kartlegging vil vise tilgjengelig effekt-dokumentasjon for tilgjengelig CE-merket utstyr innen CES og tDCS. Det er deretter mulig å gå videre med en fullstendig metodevurdering av enkelte utstyr for behandling av søvnvansker, depresjon og angst enkeltvis - eller som en samlet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Et innspill (Norsk psykiatrisk forening (NPF)).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

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	Marianne Rømen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Vikle Ut AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	marianne@vikleut.no / 47395559
Dato for innsending av forslag	19.04.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Mikrostrømbehandling ved angst, depresjon og søvnproblemer

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation) er en enhet som er klassifisert som medisinsk utstyr og som er dokumentert effektiv og sikker for behandling av angst, søvnløshet og depresjon. Behandlingen har ingen alvorlige bivirkninger, ingen risiko for avhengighet og heller ingen fare for interaksjon med medisiner.

Hjernen og nervesystemet har, fra naturens side, elektrisk strøm. Alpha-Stim® AID-enheten leverer et naturlig nivå av mikrostrøm via små klemmer som festes på øreflippene. Mikrostrømmen sendes gjennom hjernen for å stimulere og modulere bestemte grupper av nerveceller. Mikrostrømmen er svært svak (mikroampere), og den er så skånsom at de fleste ikke føler den. Det patenterte Alpha-Stim®-konseptet med spesifikt bølgemønster, metode og gjennomføring, resulterer i betydelig angstlindring, normalisering av humør og bedring av både søvnkvalitet og -varighet. Behandlingene tar bare 20 minutter per gang. Behandlingen er kumulativ, og studier viser effekt flere uker etter avsluttet behandling. Metoden er kostnadseffektiv, og kan redusere kostnader til andre behandlinger.

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

Angst, depresjon og søvnproblemer kan være primærproblemer eller følgesymptomer ved en rekke lidelser, og samtidig er symptomene kraftig økende i befolkningen. Andelen unge mennesker med angst og depresjon er foruroligende høy.

Apparatet kan brukes for disse symptomene helt uavhengig av diagnose.

F.eks: angst/depresjon ved og/eller pga alvorlig sykdom, søvnproblemer pga skiftarbeid, angstlidelser ved ADHD el.lignende diagnoser., tannlegeskrekk, kombinasjon av angst/depresjon osv.

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.*

Metoden har raskest effekt på angst, men det er svært vanlig med depresjon og søvnproblemer i samme person og/eller diagnose. Apparatet brukes på samme måte for alle 3 symptomer, så man behøver ikke dele opp dette.

Apparatet er enkelt i bruk for alle grupper i befolkningen, inkludert barn, unge og eldre. Apparatet kan brukes i klinikkssammenheng eller hjemme. Behandling med mikrostrøm kan gjerne inngå i sammenheng med samtaleterapi eller annen vanlig behandling for angst/depresjon, og apparatet kan benyttes mens annen behandling foregår. Både på samme tidspunkt og i samme tidsrom.

Målet er å utvide tilbudet innenfor psykisk helse og redusere bruk av medikamenter.

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

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

Medikamenter og ulike former for samtaleterapi og kognitiv trening.
Metoden er ny og vil supplere dagens tilbud, samt i noen grad kunne erstatte medikamentbruk.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Forsket på og utviklet gjennom 40 år. Bølgemønster og apparat er patentert.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Klasse 2a, Cranial electrotherapy stimulator for anxiety/insomnia/depression.

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

Eventuelle kommentarer:

Apparatet betales i dag av bruker (Private klinikker eller privatpersoner). Apparatet er forholdsvis kostbart i innkjøp, men prisgunstig i bruk pga liten kostnad til forbruksmateriell. 5 års garanti ved produksjonsfeil gjør apparatet prisgunstig over tid (innkjøp/5 år).

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Mikrostrømbehandling er ikke nevnt av helsedirektoratet, men godt kjent som metode bland forskere ved Universitetet i Bergen som jobber med strøm og psykiske lidelser.

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Hovedområde er psykiatri, men metoden kan brukes i alle fagområder hvor følgesymptomer med angst/depresjon/søvn oppstår.

Metoden er svært enkel i bruk og vil ikke belaste helsepersonell eller pårørende. Opplæring tar kun minutter, og enkle bruksanvisninger og videoer ligger åpnet på nett.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Metoden kan brukes på alt fra mild til alvorlig grad av de 3 områdene: angst, depresjon og søvnproblemer.

Forventet effekt

Angst: studiedeltakere rapporterer 61% mindre opplevelse av angst allerede ved første behandling. Dette øker til 95% etter 5 uker. Effekt kan komme sekunder etter apparatet er satt på da bølgemønster i hjernen og nerveimpulser endres raskt.

Depresjon: 82% av studiedeltakere rapporterer $\geq 50\%$ bedring. Normalt oppnås effekt innen 3-4 uker etter oppstart av behandling (20 minutter 3-7 ganger per uke).

Søvn: Søvnproblemer omfatter mange typer, men bedring kan oppnås i forhold til både lengde og kvalitet på søvnen. Normalt oppnås effekt innen 3-4 uker etter oppstart av behandling (20 minutter 3-7 ganger per uke).

Behandlingen kan gjøres hjemme eller på klinikk. Apparatet er lite og lett, håndholdt eller kan henges rundt halsen.

Sikkerhet og bivirkninger

30 års studier på 8800 personer har vist at apparatet er trygt og har svært få bivirkninger.

De 2 vanligste bivirkninger er: Hodepine (0,1%) og hudirritasjon på elektrodestedet hos personer med lys hud (0,07%).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ukjent, men høyt antall, og ifølge media er antallet stigende. Både primære psykiske plager og sekundære psykiske plager ved annen sykdom. Samt gruppen med insomnia.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Dette krever ingen stor innsats fra helsepersonell. Om apparatet gjøres tilgjengelig, kan pasienter med enkelthet bruke apparatet selv.

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

Full referanseliste finnes her og referansene er klikkbare for mer informasjon:
<https://alpha-stim.com/healthcare-professionals/research-and-reports/>

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

Denne metoden, og bølgemønsteret som brukes, er patentert og brukes kun av denne produsenten:

Electromedical Products International, Inc. 2201 Garrett Morris Parkway, Mineral Wells, TX 76067-9034, USA.

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

CE-merket, sertifikater tilgjengelig.

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

Kommunikasjon kan foregå via Norsk distributør, men all dokumentasjon vil komme fra medisinsk team i USA.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagstiller er distributør av Alpha-Stim® CES&MET medisinsk utstyr i Norge.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

Electromedical Products International, Inc.

Name of proposal contact:

Dr. Josh Briley, PhD, BCMAS, FAIS

Telephone number:

817-458-3295

E-mail address:

josh@epii.com

Date and locality:

8 August 2023, Mineral Wells, Texas USA

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Clinical Education Director

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

The Alpha-Stim AID utilizes cranial electrotherapy stimulation (CES) for the treatment of anxiety, insomnia, depression, and pain applied via earclip electrodes attached to the ears. Output for treatment sessions range from 100 uA to 500 uA depending on the level the patient is able to comfortably tolerate at a fixed frequency of 0.5 Hz.

Cranial electrotherapy stimulation (CES) is a form of non-invasive brain stimulation that treats psychiatric disorders such as anxiety, insomnia, and depression, and the relief of pain. Alpha-Stim CES applies a patented, repeated, 10-second waveform using low-amplitude current to the head via earclip electrodes. Research suggests that Alpha-Stim CES has a global effect on the central nervous system, including brainwave changes, and modulates large-scale brain network activity patterns, like those seen in anxiety, in two synergistic ways: 1) by stimulating cranial nerves including, but not limited to, the vagus nerve and 2) by directly modulating cortical oscillations in the temporal lobe, which is part of the default mode network. There is evidence of similar modulations throughout the brain. Ultimately, these two ways of stimulating the brain normalize the pathological signaling in the default mode network observed in many psychiatric disorders, providing rapid, effective, and lasting symptom relief without the side effects of medication.

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

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

Currently, medications are the standard of care for anxiety, insomnia, depression, and pain. However, medications can have negative side effects that negatively impact a patient's quality of life and may interfere with patients' compliance. More patients are seeking alternatives to medication treatments.

Alpha-Stim is a handheld neuromodulation device that can be used by the patient at home without the side effects of medication. Research and clinical experience demonstrate Alpha-Stim can safely and effectively treat anxiety, insomnia, depression, and pain, either as a replacement for medications or as an adjunct to medications. When used as an adjunct to medications, relief is experienced more quickly without additional side effects.

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

The technology is relevant for disinvestment

☐
☒

Alpha-Stim is available for use in Norway to treat anxiety, insomnia, depression, and pain. Alpha-Stim works by utilizing a low-amplitude rhythmic current to transmit a patented waveform, thus stimulating the cranial nerves, including the vagus and vestibulocochlear nerves and directly modulating cortical oscillations in the temporal lobe. These two ways of stimulating the brain normalize the pathological signaling in the default mode network observed in many psychiatric disorders, providing rapid, effective, safe, and lasting symptom relief without the side effects of medication.

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

Pharmaceutical

☐

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

☒

Alpha-Stim is CE-Marked for anxiety, insomnia, depression, and pain.

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

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

N/A Alpha-Stim is already marketed in Norway.

6. Application of the technology:

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

Alpha-Stim is designed to be used by patients at home to treat anxiety, insomnia, depression, and pain. Health care providers, including general practitioners, psychiatrists, psychologists, and others, may also utilize Alpha-Stim in clinic for treating patients

7. Responsibility for funding Yes No

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

Reimbursement via "Helfo" may be applied for at a later stage.

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

☐ ☒

Alpha-Stim is not yet mentioned in the guidelines by the Norwegian Directorate of Health.

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

☐ ☒

N/A – there is no radiation involved with Alpha-Stim treatments.

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

Alpha-Stim can be utilized by any provider licensed to diagnose and treat anxiety, insomnia, depression, or pain. In the EU, Alpha-Stim can be purchased by patients without a prescription.

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

Clinical efficacy	☒
-------------------	-------------------------------------

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

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

Alpha-Stim can be safely and effectively used by patients with anxiety, insomnia, depression, or pain in a provider’s clinic or at home. Recommended use is at least once daily for three to six weeks, then taper down to every other day for a few weeks. A minimum of once or twice a week for maintenance is recommended, though some patients use Alpha-Stim daily with no long-term adverse reaction. Alpha-Stim may be utilized as a stand-alone treatment for these indications or as an adjunct to improve the effectiveness of standard treatment approaches.

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

Alpha-Stim is a safe, effective, drug-free alternative for patients who are looking for alternatives to medication for anxiety, insomnia, depression, and pain.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Alpha-Stim is effective in treating anxiety, insomnia, depression, and pain from mild to severe.

Expected effect

Relief of pain and anxiety generally occur in the first treatment session. Insomnia generally improves after first treatment, but may take up to six weeks. Depression may take three to six weeks of daily treatment to see benefit.

Safety

Side effects from Alpha-Stim treatment are rare, mild, and self-limiting. The most commonly reported side effects are headaches, dizziness, or skin irritation at the site of the electrodes. In the past 10 years, the rate of reported side effects is 0.08%. In over 40 years on the market, there has never been a report of a significant adverse effect reported to EPI nor to any regulatory agency worldwide.

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

Adults aged 22 and above needing treatment for anxiety, insomnia, depression, and/or pain.

Consequences for resource use in the public health service

Based on studies conducted in the UK, incorporating Alpha-Stim into the treatment pathway for anxiety, insomnia, and depression provided a saving of £540.88 per patient.

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

Based on studies conducted in the UK, incorporating Alpha-Stim into the treatment pathway for anxiety, insomnia, and depression is both cost effective and results in positive outcomes for patients.

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

1. Morriss, R., Xydopoulos, G., Craven, M., Price, L., & Fordham, R. (2019). Clinical effectiveness and cost minimisation model of Alpha-Stim cranial electrotherapy stimulation in treatment seeking patients with moderate to severe generalised anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 253, 426-437.
2. Barclay, T.H. & Barclay, R.D. (2014). A clinical trial of cranial electrotherapy stimulation for anxiety and comorbid depression. *Journal of Affective Disorders*, 164:171-177. Presented at the American Psychological Association National Conference, Honolulu, HI, July (2013).
3. Khyatee, S., Sarker, A., & Aggarwal, R. (2019). Impact of Cranial Electrotherapy Stimulation Based Analysis of Heart Rate Variability in Insomnia. In: Prateek M., Sharma D., Tiwari R., Sharma R., Kumar K., Kumar N. (eds) *Next Generation Computing Technologies on Computational Intelligence. NGCT 2018. Communications in Computer and Information Science*, Vol 922. Springer, Singapore.
4. Ahn, H., Galle, K., Mathis, K.B., Miao, H., Montero-Hernandez, S., Jackson, N., Ju, H.H., McCrackin, H., Goodwin, C., Hargraves, A. & Jain, B. (2020). Feasibility and efficacy of remotely supervised cranial electrical stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, pp. 128-133.
5. Price, L., Briley, J., Haltiwanger, S. & Hitching, R., (2021). A Meta-Analysis of Cranial Electrotherapy Stimulation in the Treatment of Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 135, 119-134.
6. Price, L.R., Briley, J., & Hitching, R. (2020). A Meta-Analyses of Cranial Electrotherapy Stimulation in the Treatment of Insomnia. *Ann Psychiatry Mental Health*. 83: 1157.
7. Feusner, J.D., Madsen, S., Moody, T.D., Bohon, C., et al. (2012). Effects of cranial electrotherapy stimulation on resting state brain activity. *Brain and Behavior*, 23: 211-2((20.
8. Wang M, Feng T, Jiang H, Zhu J, Feng W, Chhatbar PY, Zhang J and Zhang S (2022) In vivo Measurements of Electric Fields During Cranial Electrical Stimulation in the Human Brain. *Front. Hum. Neurosci.* 16:829745. doi: 10.3389/fnhum.2022.829745
9. Heffernan, M. (1997). The effect of variable microcurrents on EEG spectrum and pain control. *Canadian Journal of Clinical Medicine*, 410: 4-11.
10. Wei Y., Yang Z., Pan H., Zhao S-J., Fang J-Z. (2014). Clinical Efficacy of Assisted Cranial Electrotherapy Stimulation Treatment on Depression. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, July 2014, 9(4) 317.

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

Electromedical Products International, Inc

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

N/A – Alpha-Stim is CE-Marked for anxiety, insomnia, depression, and pain.

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

Alpha-Stim is backed by over 40 years of clinical experience and over 100 clinical studies demonstrating safety and effectiveness in treating anxiety, insomnia, depression, and pain, regardless of patient population.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Dr. Josh Briley is an employee of Electromedical Products International, Inc.

Egnetthetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_053 Mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer (eks. på utstyr Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation))

1.1 Oppsummering

Utstyret: Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation) er en enhet som er CE merket som medisinsk utstyr til behandling av angst, søvnløshet og depresjon. Mikrostrøm (0,5mA) sendes mot kraniet for å stimulere og modulere bestemte grupper av nerveceller. Nøyaktig behandlingsmekanisme er ikke kjent. Behandlingen varer i ca 20 min i våken tilstand. Metoden har vært benyttet i 20-30 år ifølge produsentens nettside. Apparatet er på størrelse med en smarttelefon og benyttes hjemme eller i klinikken for mild til mer alvorligere grad av nevnte tilstander.

Komparator: Behandling med utstyr for transkraniel likestrøms-apparatur med høyere strømstyrke (2 mA; tDCS transcranial Direct Current Stimulation) og variasjon i behandlingstid. Alternativt kognitiv terapi og annen samtaleterapi med eller uten kombinasjonsbehandling med medikamenter og elektrokonvulsiv behandling (ECT).

Sykdommer/tilstander: Angst, depresjon og søvnproblemer kan være primærproblemer eller følgesymptomer ved ulike lidelser.

Innspill fra fagmiljø: Det er flere utstyr på markedet. Mikrostrømbehandling og annen strømbehandling med elektroder festet til ansiktshud eller hodebunn, med noe variasjon i strømstyrke og behandlingstid er benyttet til behandling av nevnte tilstander. Det anbefales en større kartlegging av utstyret som er på markedet opp mot sikkerhet og effekt.

Helseøkonomisk vurdering: Alpha-Stim® CES koster 9 490 kroner per en enhet (produsentens nettsider). Engangsbruksutstyr anses å ha lave kostnader. Effekt av behandling antas å være kumulativ, og produsenten anbefaler behandling minst to ganger i uken, helst annenhver dag frem til at effekten er oppnådd og noe sjeldnere i vedlikeholdsbehandling. Den samlede kostnad per behandlingsssekvens vil avhenge av settingen tilbudet er organisert i, dvs. om det er utført poliklinisk eller om utstyret brukes som et hjelpemiddel og lånes ut til pasienter for selvbehandling. Kostnader vil også variere med lengde på behandling. En økonomisk evaluering i form av en sammenlignende analyse omfattende både kostnader og helsegevinster vil kunne belyse ressursbruk og kostnadseffektivitet forbundet med dette utstyret.

Dokumentasjonsgrunnlag: Det synes å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon for metodevurdering av utstyr for behandling av nevnte tilstander.

Benyttede forkortelser for typer behandling: CES: Cranial Electrotherapy Stimulation, tDCS: transcranial Direct Current Stimulation, ECT: elektrokonvulsiv behandling.

Populasjon: Personer med depresjon, søvnproblemer og/eller angst	Komparator: Kognitiv behandling/samtaleterapi, placebo, medikamentell behandling eller annen likestrømsbehandling for samme lidelser.
Intervensjon: Mikrostrømbehandling	Utfall: Effekt; Bedring av tilstanden etter behandling; reduksjon av symptomer på depresjon, søvnvansker og angst i forhold til annen behandling, bivirkninger og helseøkonomisk gevinst, sikkerhet.

Forslag til fagforeninger: Psykiatriforeningen, Barne- og ungdomspsykiatrisk forening, Nasjonalt kompetansesenter for søvn

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Psykiske lidelser og ruslidelser Underområde: Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon

☐ Annet:		☐ Ny/endret metode
Kommentar:		Kommentar: Usikkert om det er brukt i Norge utover forskning
1.8 Bestillingsanbefaling		
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☒ Kartlegging
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		
Kommentar: Det synes å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon for metodevurdering av utstyr for behandling av nevnte tilstander. Grunnet flere tilbydere av utstyr for CES og tDCS foreligger det en mulighet for å gjennomføre en kartlegging av tilgjengelig utstyr og ulike utstyrtyper som benyttes for de tre indikasjonene søvnvansker, angst og depresjon. Eventuelt kan man gjennomføre en fullstendig metodevurdering på utstyr som er tilgjengelig for behandling for de tre tilstandene. En kartlegging vil vise tilgjengelig effekt-dokumentasjon for tilgjengelig CE-merket utstyr innen CES og tDCS. Det er deretter mulig å gå videre med en fullstendig metodevurdering av enkelte utstyr for behandling av søvnvansker, depresjon og angst enkeltvis - eller som en samlet metodevurdering.		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Meddevaring 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 metodevarslar. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslar og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden	
ID2023_053 Mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer (eks. på utstyr Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation))	
Generisk navn	Mikrostrømbehandling
Produktnavn	Alpha-Stim (Electromedical Products International) https://alpha-stim.com/healthcare-professionals/
Produsenter	Identifiserte lignende utstyr for CES - mikrostrømbehandling – usikker regulatorisk status. • Cervella https://cervella.us/clinican-info/ • Neurotone 101 [fra Chung] • Electrosone 50 [fra Chung] • BTCM (EM-Tech) [fra Chung] Identifiserte lignende utstyr for CES - mikrostrømbehandling – med regulatorisk status • NeuroCes. https://www.neuroces.com/ CE-merket • Fisher Wallace Stimulator (Fisher Wallace) https://fisherwallace.net/FW_user_guide.pdf CE-merket • Nexalin (Unique MindCare) https://nexalin.com/pdfs/How-Does-Nexalin-Work/How%20Does%20Nexalin%20Work_ADI.pdf FDA godkjent
2.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Alpha-Stim® er medisinsk utstyr og en presisjonsenhet som brukes til kranial elektroterapi stimulering for behandling av angst, søvnløshet, depresjon og smerte, og transkutan elektrisk nervestimulering for behandling av akutt, kronisk og posttraumatisk smerte. I dette forslaget behandles kun indikasjonene angst, søvnløshet, depresjon.

	Utstyrets elektroder festes til øreflippene og har en anbefalt behandlingstid opp mot 30 minutter. En strømstyrke på 50-500 mikroampere som sendes ut i en bipolar bølgeform med en frekvens på 0,5 Hz (puls per s). Apparatet er lite og lett, på størrelse med en smarttelefon. Det er håndholdt eller kan henges rundt halsen. Produsenten angir at utstyret kan benyttes for mild og mer alvorligere grad av nevnte tilstander, uavhengig av årsak. Behandlingen kan gjennomføres hjemme eller i klinikken.
Utstyr som basert på lignende metode	Andre behandlingsmetoder som er basert på lignende prinsipper som Alpha-Stim® er kjent som transkraniell likestrøms stimulering (tDCS) og elektrokonvulsiv behandling (ECT). TDCS benytter litt høyere strømstyrke enn CES med 2 mA mot CES som benytter 0,5mA. ECT er en behandling som gjennomføres i narkose med kraftigere strømstyrke. Alpha-Stim® benytter da samme prinsipp, men noe mindre strømstyrke og frekvens enn tDCS. Metoden tDCS ble behandlet i Nye Metoder (ID2021_057) og innført som et alternativ for pasienter med moderat til alvorlig unipolar depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT.
Potensiell nytte	Produsenten angir at utstyret Alpha-Stim® skal ha signifikant effekt på behandling av angst, søvnproblematikk og depresjon, med støtte i over 100 kliniske studier. Behandlingen skal kunne lette symptomer for depresjon, søvnproblemer eller angsten innen fire uker.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Bivirkningene av behandlingen er angitt av produsenten å være få; de viser til studier fra de siste 30 årene, men over 8 800 inkluderte pasienter. De hyppigst angitte bivirkninger er hodepine med en prevalens på 0.1 %, og hudirritasjon med en prevalens på 0.07 %. Videre oppgis i produktbeskrivelse at ved manglende effekt innen 4 uker er det å anbefale å ta kontakt med lege for videre utredning.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten anslår at hver femte person vil oppleve depresjon i løpet av livet. Depresjon er en sterk risikofaktor for å falle ut av inntektsgivende arbeid i kortere eller lengre tid, og en viktig medvirkende faktor til uførhet. Verdens helseorganisasjon rangerer depresjon på fjerdeplass over de lidelser som medfører størst tap av livskvalitet og leveår i verden. Søvn er viktig for både fysisk og psykisk helse. Hvor mye søvn vi trenger er individuelt, men søvnproblemer er angitt som en av de vanligste helseplagene i befolkningen. Cirka 15 % av befolkningen er anslått til å lide av en mer langvarig art av insomni (innsovningsvansker). Angstlidelser er en samlebetegnelse for tilstander hvor hovedsymptomet er irrasjonell frykt. Angst kan enten være knyttet til bestemte objekter eller situasjoner, eller være en mer ubestemt tilstand preget av vedvarende uro og bekymring. Cirka 20-25 % av befolkningen opplever en angstlidelse i løpet av livet. Å ha en angstlidelse er ikke det samme som å bekymre seg litt eller være litt urolig, men en psykisk lidelse som påvirker deg over tid. Angstlidelser kan føre til funksjonstap som kan gå ut over hvordan du håndterer blant annet arbeid, skole og studier.
Dagens behandling	Depresjon, angst og søvnproblematikk behandles vanligvis med samtaleterapi, inkludert kognitiv atferdsterapi, interpersonell terapi og problemløsende terapi. Det benyttes også kombinasjonsterapi med ulike typer antidepressiva. Enklere tiltak anbefales også ved søvn; som god søvnhygiene, regelmessig mosjon og gledesaktiviteter. For angst nevnes samtalebehandling (psykoterapi), atferdsbehandling med eller uten kombinasjonsterapi med medikamenter. Videre metoder er som nevnt over tDCS og ECT.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_053 Mikrostrømbehandling til bruk ved angst, depresjon og søvnproblemer (eks. på utstyr Alpha-Stim® CES (Cranial Electrotherapy Stimulation))

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi gjennomførte et enkelt søk med begrensning på systematiske oversikter publisert de siste fem årene. Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av to systematiske oversikter som er publisert de siste to årene vedrørende elektrisk stimuleringssterapi ved angst, en systematisk oversikt vedrørende elektroterapi stimulerings ved depresjon (2021) og en systematisk oversikt vedrørende søvnforstyrrelser (2019).

Det er identifisert tre systematiske oversikter publisert mellom 2018 og 2022 på elektrisk stimuleringssterapi som tar for seg alle de tre indikasjonene; angst, depresjon og søvnforstyrrelser sett under ett.

To systematiske oversikter av samme forfattere med noe ulik vinkling; «Benefit and Harms» mot «Effectiveness and risks» – inkludert 26 studier med søk frem til 2018 og konkluderer med at CES-behandling har moderat virkning på depresjon og angst. En siste systematisk oversikt publisert i 2022 konkluderer med at tDCS- og CES-behandling har virkning på tilstandene depresjon, angst og søvnproblematikk.

Videre er det identifisert minst syv pågående studier:

Randomiserte studier med mer enn 100 deltakere

Studie-ID med hyperkobling	Status	Studietittel
Depresjon		
NCT04963907	Recruiting	Alpha-Stim AID and Major Depressive Disorder [Alpha-Stim]
NCT04541563	Active, not recruiting	Fisher Wallace Neurostimulation & Depression Study [Fisher Wallace]
Insomnia		
NCT04627480	Active, not recruiting	Evaluation of a Neurostimulation Device for Insomnia: A Randomized Trial [Fisher Wallace]
Angst		
NCT04751864	Active, not recruiting	Brain Stimulation & Generalized Anxiety Study [Fisher Wallace]
NCT04961112	Recruiting	Evaluating the Efficacy of Cranial Electrotherapy Stimulation in Mitigating Anxiety-induced Cognitive Deficits [ukjent utstyr]
IRCT20190307042954N1	Recruiting	Comparison of Chlordiazepoxide and Cranial Electrotherapy Stimulation Effects On Potassium Changes Caused by Preoperative Anxiety in Patients Undergoing Anesthesia Class 1 Surgery [Oasis Pro maker]
ChiCTR2000040963	Recruiting	Effect of Cranial Electrotherapy Stimulation on Postoperative Anxiety of Parturient Undergoing Cesarean Section: a Single-Center, Randomized, Controlled Study
Depresjon, angst og søvnforstyrrelser		
NCT01993277	Unknown	Evaluating Neuromodulation Technologies in Early Recovery (A Comparator Trial Evaluating Three Neuromodulation Technologies' Effectiveness in Early Recovery From Substance Abuse Disorders as Compared to Relaxation Therapy) [Nexalin Brain Stimulator, Fisher Wallace – anxiety, depression, insomnia]

3.2 Metodevurderinger og –varsel			
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt - internasjonalt -	NICE publiserten Medical technologies guidance (MTG56) på det nevnte utstyret og behandling av angst. Alpha-Stim AID for anxiety disorders. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.		
	ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering https://nyemetoder.no/metoder/transkraniell-likestromsstimulering		
	ID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapieresistent tvangslidelse https://nyemetoder.no/metoder/dyp-hjernestimulering		
Minimetodevurdering	Gjentatt transkraniell magnetsimulering (rTMS) med eller uten kombinasjon med psykoterapi (støttende, CBT eller psykodynamisk) ved alvorlig depresjon [mini-metodevurdering]. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2022.		

Referanser

1. Excellence NNiOHaC. Medical technologies guidance: Alpha-Stim AID for anxiety disorders.NICE.org.Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg56>
2. Grønli J. Søvn ved depresjon og angstNasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno). Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/sovn-ved-depresjon-og-angst>
3. Helseinformasjon. Behandling av generalisert angstlidelse NHI.no. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/angstilstander/generalisert-angst-behandling>
5. Electromedical Products International I. Bruksanvisning, norsk versjon.alpha-stim.com: Alpha-Stim. Tilgjengelig fra: <https://www.alpha-stim.com/wp-content/uploads/2021/05/AS-M-Owners-Manual-Norwegian-IFU-NO-001-REV-B-Digital-Version.pdf>
6. Helsebiblioteket. Depresjon hos voksne.Helsebiblioteket.no Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/pasientinformasjon/depresjon-hos-voksne>
7. Helsedirektoratet. Psykiske lidelser – voksne. Nasjonalt pasientforløpHelsedirektoratet.no.Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/nasjonale-forlop/psykiske-lidelser-voksne>
8. Barclay TH, Barclay RD. A clinical Trial of cranial electrotherapy stimulation for anxiety and comorbid depression. Journal of Affective Disorders. 2014; 164:171-177. Presented at the American Psychological Association National Conference, Honolulu, July 2013.
9. Lee S-H, Kim W-Y, Lee C-H, et al. Effects of cranial electrotherapy stimulation on preoperative anxiety, pain and endocrine response. Journal of International Medical Research. 2013; 41(6) 1788–1795.
10. Lande, R. Gregory and Gragnani, Cynthia. Efficacy of cranial electric stimulation for the treatment of insomnia: A randomized pilot study. Complementary Therapies in Medicine. 2013; 21(1):8-13.
11. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner J. A pilot study of cranial electrotherapy stimulation for generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2008; 69:412-417. Presented at the American Psychiatric Association meeting, San Francisco, 2009.
12. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349(9063):1436-42.
13. Chung FC, Sun CK, Chen Y, Cheng YS, Chung W, Tzang RF, et al. Efficacy of electrical cranial stimulation for treatment of psychiatric symptoms in patients with anxiety: A systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry 2023;14:1157473. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1157473
14. Ching PY, Hsu TW, Chen GW, Pan CC, Chu CS, Chou PH. Efficacy and Tolerability of Cranial Electrotherapy Stimulation in the Treatment of Anxiety: A Systemic Review and Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2022;13:899040. doi: 10.3389/fpsyt.2022.899040
15. Price L, Briley J, Haltiwanger S, Hitching R. A meta-analysis of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of depression. J Psychiatr Res. 2021;135:119-134. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.043
16. Aseem A, Hussain ME. Impact of Cranial Electrostimulation on Sleep: A Systematic Review. Sleep Vigilance. 2019; 3:101–112. doi: 10.1007/s41782-019-00075-3

17. Cheng YC, Kuo PH, Su MI, Huang WL. The efficacy of non-invasive, non-convulsive electrical neuromodulation on depression, anxiety and sleep disturbance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2022;52(5):801-12. DOI: 10.1017/s0033291721005560
18. Shekelle P, Cook I, Miake-Lye IM, Mak S, Booth MS, Shanman R, Beroes JM. The Effectiveness and Risks of Cranial Electrical Stimulation for the Treatment of Pain, Depression, Anxiety, PTSD, and Insomnia: A Systematic Review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2018.
19. Shekelle PG, Cook IA, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mak S. Benefits and Harms of Cranial Electrical Stimulation for Chronic Painful Conditions, Depression, Anxiety, and Insomnia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):414-421. doi: 10.7326/M17-1970
20. Søvn og søvnvansker. Helsedirektoratet. Tilgjengeleg frå helsedirektprtet.no. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/sovn/sovn-og-sovnvansker>
21. Angstlidelser. Helsenorge. Tilgjeng fra helsenorge.no. <https://www.helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/angst/angst-og-angstlidelser/>

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

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

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

Metode: ID2023_053: Mikrostrømbehandling ved angst, depresjon og søvnproblemer (Vedrørende forslag om nasjonal metodevurdering for Alpha-Stim Cranial electrotherapy stimulation (CES) fra Marianne Rømen, Vikle Ut AS, datert 19/4-23. Forslag ID2023_053)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	CES er en lavstrømsbehandling, der vekselstrøm appliseres over hoderegionen via to elektroder, som plasseres bilateralt over tinning, øyebryn, øreflipper e.l. For den gjeldende søknaden, skal elektroder festes til øreflipper. Det finnes flere produsenter, og applikasjonsstedet bestemmes av produsenten. CES brukes primært for søvn, angst og depresjon, og det er for disse tre indikasjonene Rømen har søkt om vurdering. Rømen angir også at for disse tre tilstandene søkes det om vurdering for «alle» alvorlighetsgrader, dvs mild, moderat og alvorlig. I følge Wikipedias informasjon er det angivelig 11 ulike produsenter av CES-apparatur (1) – og Nye metoder må vurdere om det er Alpha-Stims apparatur spesielt man skal vurdere eller om det bør gjøres en vurdering av metoden generelt.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Selv om behandlingsprinsippet har vært kjent i mange tiår, er det ingen etablert praksis i Norge, så vidt jeg vet. Søker skriver: «Mikrostrømbehandling er ikke nevnt av Helsedirektoratet, men godt kjent som metode bland forskere ved Universitetet i Bergen som jobber med strøm og psykiske

	lidelser». Ved en rask henvendelse til ECT-miljøet ved Haukeland Sykehus og forskningsmiljøet for nevrostimulering ved Universitetet i Bergen, er det ingen som kjenner til at denne spesifikke metoden er i bruk. Imidlertid jobbes det med beslektede metoder (tDCS og TMS) i tillegg til ECT. Nye Metoder vurderte den nært beslektede metoden transkraniell likestrømsbehandling (tDCS) og ga sin anbefaling for depresjon og slagindusert afasi i desember 2022 (ID2021_057). Det er derfor av en viss faglig interesse å vite om CES kan ha liknende egenskaper og effekt som tDCS. I 2019 re-kodet det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) CES-apparatur fra klasse III til klasse II for medisinsk-teknisk utstyr for behandling av angst og insomni, men ikke for depresjon, pga manglende evidens for effekt. Det er publisert to systematiske oversiktsartikler for CES i senere tid. Den ene, av Brunye og kolleger, omtaler alle de tre indikasjonen som det er søkt om her (2). Den andre, av Ching og kolleger (3), omtaler CES ved angst. Brunyes artikkel (2) retter et kritisk blikk mot forskningskvalitetet, både i form av manglende blinding, manglende randomisering, utydelig sham (placebo) - prosedyre, manglende bruk av standardiserte kartleggingseskjemaer og potensielle interessekonflikter i forskergruppene, i tillegg til at kunnskapsgrunnlaget er motstridende. De antyder at kvaliteten på CES-studier for angst har marginalt bedre kvalitet enn for insomni og depresjon. Ching finner i to metaanalyser av 11 randomiserte kontrollerte studier at CES er effektivt mot angst som primært effektmål, og også mot depresjon som sekundært effektmål (8 studier). Omtrent halvparten av studiene ble funnet å ha en tydelig Risk of bias, og det var flere ytterligere begrensninger, i form av ulike stimuleringsmetoder (strøm, elektrodeplassering, varighet) og at langtids-data manglet. Vurdering: Nevrostimulerende behandling i Norge er i utvikling, og det er flere behandlingsprinsipper som er etablert
--	---

	praksis. CES representerer et prinsipp som har likhetpunkter med tDCS. Søker ber om at en spesiell apparatur (blant mange) blir vurdert. Npf tenker at en slik metodevurdering burde gjøres på generell basis, og ikke rettet mot en spesifikk produsent. Vi er i utgangspunktet positive til at metodevurderingen gjøres, selv om vi forventer store metodologiske utfordringer på grunn av ulike stimuleringsprotokoller. Søker ber om at metoden gjøres for alle alvorlighetsgrader, og Npf tenker at det er viktig. Nåværende behandlingstilbud for pasienter med angst og depresjon er til dels mangelfull, og ikke alle pasienter responderer på standard behandling, som per i dag er samtalebehandling, legemidler, lysbehandling, tDCS, rTMS eller ECT i de mest alvorlige tilfellene. Ytterligere tilskudd av behandlingsalternativer for pasienter som ikke responderer på, ikke ønsker eller kan benytte nåværende standard behandling er ønskelig.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Se over.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Se over.

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

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening Norsk psykiatrisk forening	Navn, stilling og arbeidsplass Eivind Aakhus Fagsjef psykisk helse Nasjonalt senter for aldring og helse Telefon: 958 79 949 / 95 87 99 49 eivind.aakhus@aldringoghelse.no
--	---

Saksnummer 120-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_061 Dantrolene natrium (Agilus) for barn og voksne ved intra-operativ behandling av malign hypertermi (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Firma som innehar markedsføringstillatelsen (MT) anmoder om vurdering: Norgine
- Metoden gjelder følgende virkestoff: dantrolene natrium.
- Dantrolene natrium er et direkte virkende muskelrelakserende middel.
- Malign hypertermi (MH) er genetisk arvelig og en livstruende tilstand som oppstår ved rask og ukontrollerbar skjelettmuskulær hypermetabolisme, forårsaket av rask og massiv frigjøring av kalsium fra endoplasmatisk retikulum.
- Det oppgis at metoden er en antidot for malign hypertermi som skal finnes på alle sykehus der anestesi utføres. Lagerbeholdning av Dantrium finnes i dag registrert i Giftinformasjonens register.
- Firma oppgir at det finnes anbud på området. Andre legemidler med lignende effekt oppgis å være uregistrert Dantrium/Dantrolene. Det oppgis at Agilus erstatter nåværende uregistrerte behandlingsalternativ (Dantrium). Produksjon og distribusjon av Dantrium vil avsluttes når Agilus har markedsføringstillatelse.
- Forventet tidspunkt for MT: Juli 2024.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Q2 2024.

Vurdering av sammenlignbarhet fra Sykehusinnkjøp:

- Det er ingen relevant spesialistgruppe. Det er derfor ikke gjort en tidlig vurdering av sammenlignbarhet i regi av Sykehusinnkjøp.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt)

- Dantrolen fås i dag på godkjenningsfritak (Dantrolen campus, Dantrium norgine).
- Sykehusinnkjøp HF har avtaler på dantrolen.
- Søknad om MT for dantrolen (Agilus) i EMA er basert på farmakokinetikk-data vs. referanselegemiddel, data fra litteraturen og behandlingsretningslinjer. Det er ikke utført kliniske studier.
- Legemiddelverkets vurdering: Agilus er et generikum til uregistrert dantrolen som brukes i norsk klinisk praksis i dag. Dantrolen ved malign hypertermi er etablert behandling over en lang periode, effekten er dokumentert og dantrolen er inkludert i anbud. En innføring av Agilus vil ikke påvirke salg av antall pakninger dantrolen.
- Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

NYE METODER

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar ikke formelt plassert, men kun aktuelt til bruk på sykehus. Erstatte annet produkt som kun er i bruk på sykehus.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet. Eventuell informasjon som ifølge lovverket kan unntas offentligheten kan sendes inn som vedlegg merket «unntatt offentlighet».

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (Må krysses av): ☒

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	24-05-2023
Leverandør:	Norgine
Navn:	Magnus Liljegren
Stilling:	Nordic Market Access Manager
Telefon:	+46767870373
E-post:	mliljegren@norgine.com
Ekstern representasjon OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Nei
Handelsnavn	Agilus
Generisk navn (virkestoff(er))	dantrolene natrium

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	Norgine (i EMA-process)
ATC-kode	M03CA01
Administrasjonsform	Pulver for oppløsning til injeksjon
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. Skriv kort	Direkte virkende muskelrelakserende middel. Gir relaksasjon ved å påvirke skjelettmuskelkontraksjoner som oppstår ved at aksjonspotensialer utvikler seg i den nevromuskulære endeplaten, via de transverse tubuli til cellenes indre, sannsynligvis ved å redusere kalsiumutslipp fra sarkoplasmatisk retikulum
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	For barn og voksne ved intra-operativ behandling av Malignt Hypertermi

3 Historikk	
Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder	Nei

4 Forventet tidslinje	
Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/006009
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	April 2024
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	Juli 2024
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk Tidspunkt må oppgis	Blir sendt automatisk ved EMA godkjenning, estimert Q2 2024

5 Diagnostikk og ressursbruk Fyll inn der det er relevant	
Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Nei
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	Kreatinin kinase, Myoglobin, Kalium, arteriell blodgass, apH, BE
Henvis til publikasjoner	K.P.E.Glahn, F.R.Ellis, P.J. Halsall et. al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group, M.G. Larach, A.R. Localioi G.C.Allen et. al. A clinical grading scale to predict Malignant Hyperthermia Susceptibility, Anesthesiology 80, 771-779, 1994

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	Ja, se nedenfor.
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	Det kan utføres gentester for utredning av predefinerte patologiske genmutasjoner i Norge, for avdekking av Malign Hypertermi sårbarhet
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	Ved arvelig disposisjon for patologiske genmutasjoner i familie, eller ved gjennomgått Malign Hypertermi reaksjon

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptomtild, eventuelt inkl. referanser</i>	Malign Hypertermi er genetisk arvelig og en livstruende tilstand som oppstår ved rask og ukontrollert skjelettmuskulær hypermetabolisme, forårsaket av rask og massiv frigjøring av Kalsium fra endoplasmatiske retikulum. Tidlige kliniske tegn er blant annet økt etCO ₂ , takycardi, muskelrigiditet, forhøyet temperatur og acidose. Ref A. Cieniewicz, J.Trzebicki, E.Mayzner-Zawadzka et.al Malignant Hyperthermia-What do we know in 2019.DOI: https://doi.org/10.5114/ait.2019.87646 T. Krause, M. U. Gerbershagen, M. Fiege. et al.Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia, 2004, 59, pages 364–373
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin Blodsykdommer Endokrine sykdommer
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	* Ingen Kreftsykdom Bein- og bløtvevskreft Blod- beinmargs- og lymfekreft
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	Dantrolene/Dantrium (dantrolene natrium)

Prognose Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse	På 1970 tallet var dødeligheten etter en MH reaksjon mellom 70%-80% i Europa og Nord Amerika, etter introduksjon med Dantrolene er mortalitetsraten <10% Ref. T. Krause, M. U. Gerbershagen, M. Fiege et. al. Dantrolene A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments.aesthesia, 2004, 59, pages 364 373
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	Erstatter dagens behandling
Pasientgrunnlag Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse. Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling * Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives	Estimert insidens av MH varierer mellom 1:10.000- 1:250.000. Insidensen er høyere blandt yngre, samt hos menn enn kvinner ref. A. Cieniewicz, J.Trzebicki,E.Mayzner-Zawadzka et.al Malignant Hyperthermia-What do we know in 2019.DOI: https://doi.org/10.5114/ait.2019.87646 Det finnes ingen register i Norge med antall MH tilfeller

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	Ja, anbud på antidoter/uregistrerte produkter (Dantrium)
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	Ja, uregistrert Dantrium/Dantrolene
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	Ja, uregistrert

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Nei

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	Ikke aktuelt, Agilus erstatter nåværende uregistrerte behandlingsalternativ (Dantrium).
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	Nei, etter pipeline møtene i SE/DK og NO har vi fått inntrykk av at dette er et ukomplisert produkt som erstattes av et tidligere produkt, og vil inngå i sykehusanbud.
---	---

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Angi eventuelle konkrete spørsmål eller emner som ønskes drøftet med Nye metoder før innsending av dokumentasjon.	Norgine ønsker å ende produksjon av Dantrium når Agilus har markedsføringstillatelse. Pågående diskusjoner med sykehusinnkjøp angående switch. Sykehusinnkjøp oppmuntret Norgine å informere Nye metoder. Vi vil gjerne diskutere dette videre.
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	Nei
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://sykehusinnkjop.no/informasjon-og-opplering#rammeverk-for-alternative-prisavtaler	Nei
Andre relevante opplysninger?	Dette er en antidot for Malign Hyperthermi som skal finnes på alle sykehus der anestesi utføres. Lagerbeholdning av Dantrium finnes idag registrert i Giftinformasjonens register. Norgine vil stoppe distribuering og produksjon av Dantrium når Agilus har MA. Rullende switch planlegges i forbindelse med utgått holdbarhetsdato for pakningene med Dantrium. Søknad till EMA baseres på bioekvivalens- og toksikologistudier.



Egnethetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_061
Handelsnavn (virkestoff)	Agilus (dantrolen)
Virkningsmekanisme	Reetablerer kalsiumlikevekten ved malign hypertermi
Regulatorisk status	Søkt MT i EMA. Forventet MT i Norge juli 2024
Aktuell indikasjon	Intra-operativ behandling av malign hypertermi hos barn og voksne
Dosering	Dantrolen 2 mg/kg kroppsvekt intravenøst. Dosen gjentas om nødvendig hvert 5.–10. minutt til totaldose 10 mg/kg. Ved stabil situasjon repeteres dosen etter 12 timer.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Leverandør (Norgine)
Bakgrunn	Malign hypertermi er en akutt, livstruende komplikasjon som kan oppstå under og de første 24 timene etter anestesi¹. Disposisjon for malign hypertermi er arvelig. Ved anestesi med kombinasjonen potente inhalasjonsanestetika og suksameton opptrer mistanke om malign hypertermi ved 1:4 000 anestesier og sikker malign hypertermi ved 1:60 000 anestesier. Når malign hypertermi oppstår under en operasjon, må anestesen og operasjonen avbrytes så raskt som mulig, og behandling med dantrolen gis. Dantrolen finnes på alle sykehus der anestesi utføres. Straks et tilfelle av malign hypertermi oppstår, blir sykehus i nærheten kontaktet for overføring av ytterligere dantrolen. En oversikt over lagerstatus finnes i antidotdatabasen til Giftinformasjonen. Malign hypertermi er dødelig uten rask behandling. Dødeligheten er betydelig redusert etter at intravenøst dantrolen ble tatt i bruk i 1979, fra ~80 % til 6–10 %². Dantrolen fås i dag på godkjenningfritak (Dantrolen campus, Dantrium norgine). Sykehusinnkjøp HF har avtaler på dantrolen: Basislegemidler, LIS 2101g Antidoter ureg Søknad om MT for dantrolen (Agilus) i EMA er basert på farmakokinetikk-data vs. referanselegemiddel, data fra litteraturen og behandlingsretningslinjer. Det er ikke utført kliniske studier.

¹ [T22.3.2.6.2 Malign hypertermi | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](#)

² Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. British Journal of Anaesthesia. 2020;125(2):133-40.



Begrunnelse i forslag	Norgine har søkt EMA om MT for dantrolen (handelsnavn: Agilus). Ved MT for Agilus, vil Norgine stoppe produksjon og levering av uregistrert Dantrium. Norgine planlegger rullerende overgang til Agilus etter hvert som holdbarhetsdato for pakninger med Dantrium utgår.
Legemiddelverkets vurdering	Agilus er et generikum til uregistrert dantrolen som brukes i norsk klinisk praksis i dag. Dantrolen ved malign hypertermi er etablert behandling over en lang periode, effekten er dokumentert og dantrolen er inkludert i anbud. En innføring av Agilus vil ikke påvirke salg av antall pakninger dantrolen.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Saksnummer 121-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_062 Cannabidiol (Epidyolex) til behandling av medisineresistent epilepsi (forslag).

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er privatperson.
- Forslaget handler om cannabidiol til behandling av alle som har medisineresistent epilepsi.
- Forventet effekt er redusert anfallshyppighet.

Vurdering av sammenlignbarhet fra Sykehusinnkjøp:

- Det er ikke noe anbud eller spesialistgruppe tilknyttet epilepsi. Det vil derfor ikke bli gjort noen vurdering av sammenlignbarhet i regi av Sykehusinnkjøp.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Legemidlet har markedsføringstillatelse (MT) for adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (19-09-2019), Dravets syndrom (19-09-2019) og tuberøs sklerose-kompleks (25-02-2021).
- Basert på tidligere metodevurderinger er legemidlet innført av Beslutningsforum til:
 - o Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre ([ID2018_081](#)).
 - o Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre ([ID2020_074](#)).
- Legemiddelverket er ikke kjent med at det er gjort kliniske studier av legemidlet ved andre epilepsiformer eller at leverandør har søkt EMA om MT for flere bruksområder.
- Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Behandlingen innebærer off-label behandling. Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

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	██████████
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	████████████████████
Dato for innsending av forslag	24.05.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Epidyolex – for alle som har medisinresistent epilepsi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Epidyolex – 100 % CBD

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

Har brukt det i 4 år. Med gode resultater, men med alt for lav dose, til at bli helt anfallsfri

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.*

Her ser det ut som det er pris som er problemet.

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

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

Tradisjonelle epilepsimedisiner fungerer ikke. Bare gir henne mer trøtthet og ekstreme bivirkninger.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

I nær relasjoner bruker vi dette, og gir store kostnader. Kr. 11300,- og må bare gi 2 ml. I stedet for 14 ml pr. døgn.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

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

8. Finansieringsansvar Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Epidyolex er det eneste som virker, etter utprøving i 25 år av andre typer medisiner.

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Nevrolog

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig epilepsi

Forventet effekt

Redusert anfallshyppighet

Sikkerhet og bivirkninger

Ingen bivirkninger de siste 4 år

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Sikkert over 3000 som er medisinresistet

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Redusert ressursbruk ved at det gir mindre anfall og sykebesøk og ambulanse tjenester

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

Erfaring privat

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

GW Pharma

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

Er i bruk i Norge, men for bare 2 syndromer

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

Etter 25 år med tunge kjemikaler, har norske helseforetak putte dette inn i våre barn, uten noe virkning. Og når den naturstoff, uten bivirkninger. Nektes å ta i bruk, er dette betenkelig. Her er det snakk om livskvalitet for mange tusen mennesker. I USA brukes dette til mange syndromer, og det må nå snart åpnes opp for det har i Norge.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller er i familie



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_062
Handelsnavn (virkestoff)	Epidyolex (cannabidiol)
Virkningsmekanisme	Krampehemmende effekt
Regulatorisk status	MT for adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (19-09-2019), Dravets syndrom (19-09-2019) og tuberøs sklerose-kompleks (25-02-2021)
Aktuell indikasjon	Behandling av medisinresistent epilepsi
Dosering	Anbefalt vedlikeholdsdose er 10 mg/kg/dag – 25 mg/kg/dag. Mikstur som tas oralt.
Forslag	Forslag om vurdering
Innsendt av	Privatperson
Bakgrunn	Epidyolex har markedsføringstillatelse og offentlig finansiering ved følgende bruksområder: – adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år og eldre. – adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre. Leverandøren av Epidyolex har undersøkt Epidyolex i kliniske studier hos hver av disse pasientgruppene: LGS, DS og TSC. I studiene ble pasientene tilfeldig trukket ut til å få behandling enten med Epidyolex eller med placebo. Etter noen uker med behandling så man på hvor mange anfall pasientene i hver gruppe hadde hatt sammenlignet med før studiestart. I alle studiene så man at både pasienter behandlet med Epidyolex og pasienter behandlet med placebo fikk færre anfall, men Epidyolex reduserte antall anfall mer enn placebo. Disse studiene ble brukt som dokumentasjon da leverandøren søkte om markedsføringstillatelse for Epidyolex hos det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Et legemiddel blir bare godkjent av EMA dersom det har dokumentasjon på at det har medisinsk effekt, er trygt å bruke og har god kvalitet. EMA ga markedsføringstillatelse til Epidyolex ved DS og LGS i 2019 og ved TSC i 2021. Markedsføringstillatelse vil si tillatelse til å selge legemiddelet. Før myndighetene bestemmer om et legemiddel skal få offentlig finansiering, må det vurderes om kostnadene ved å ta i bruk legemidlet står i et rimelig forhold til nytten, tatt i betraktning sykdommens alvorlighet. Derfor må legemidlet gjennom en kostnad-nyttevurdering, også kalt metodevurdering. Her vurderes dokumentasjon fra leverandøren på hvilken ekstra nytte legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling, vurdert opp mot



	kostnaden. Legemiddelverket metodevurderte Epidyolex ved DS og LGS i 2021, og ved TSC i 2022. Data fra de kliniske studiene var nødvendig for å kunne metodevurdere Epidyolex. Basert på metodevurderingene, og at prisen for Epidyolex er redusert etter prisforhandlinger, har Beslutningsforum for nye metoder besluttet at Epidyolex kan tas i bruk ved DS og LGS (januar 2022), og ved TSC (juni 2023). Det er fastsatt start- og stoppkriterier for behandlingen. Legemiddelverket er ikke kjent med at det er gjort kliniske studier av Epidyolex ved andre epilepsiformer eller at leverandøren av Epidyolex har søkt EMA om markedsføringstillatelse for flere bruksområder.
Begrunnelse i forslag	Forslaget er at Epidyolex blir vurdert for alle som har medisinresistent epilepsi. Forslagsstiller skriver at et familiemedlem bruker Epidyolex med gode resultater. For å spare kostnader brukes lavere dosering Epidyolex enn anbefalt. Tradisjonelle epilepsimedisiner har vært forsøkt, men har ikke fungert og har gitt bivirkninger. Forslagsstiller viser til at redusert anfallshyppighet med Epidyolex vil redusere ressursbruk i helsetjenesten (mindre sykebesøk/ambulanse).
Legemiddelverkets vurdering	For å få offentlig finansiering må et legemiddel som hovedregel ha markedsføringstillatelse. Legemiddelverket er ikke kjent med at leverandøren har søkt EMA om markedsføringstillatelse for flere bruksområder for Epidyolex (f.eks. medisinresistent epilepsi). Legemiddelverket er heller ikke kjent med at det er gjort kliniske studier av Epidyolex ved andre epilepsiformer enn ved DS, LGS og TSC (f.eks. medisinresistent epilepsi). Det vil derfor ikke finnes dokumentasjon på effekt og sikkerhet sammenlignet med dagens behandling som kan danne grunnlag for en metodevurdering.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Saksnummer 122-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_050 Buprenorfin depotinjeksjonsvæske (Subutex) som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom ≥ 16 år (Forslag om revurdering)

Kort om metoden fra forslaget:

- Spesialisthelsetjenesten fremmer forslag om revurdering (Universitetssykehuset Nord-Norge HF og Finnmarkssykehuset HF)
- Metoden er tidligere (senest 24.04.2023) besluttet ikke innført i Beslutningsforum for nye metoder.
- Indikasjonen er som tidligere:
- Forslagsstiller viser til hvordan klinisk praksis er hos dem. Hvis Nye metoder skal gjøre prissammenligner med buprenorfin (Buvidal), ber forlagsstiller Nye metoder om å være observante på at deres erfaring tilsier at buprenorfin (Buvidal) til mange av deres pasienter i praksis blir brukt i høyre doser og med tettere intervaller. I tillegg finnes det en del pasienter som ikke kan bruke Buvidal-injeksjoner fordi serumkonsentrasjonene blir for lave og pasientene må avbryte behandlingen på grunn av abstinensplager.
- Forslagstiller skriver at *«bruk av 300 mg (Subutex) depotinjeksjon hadde gitt bedre pasienttilfredshet (lengre intervaller, mindre abstinens), inkludert større pasientgruppe i bruken av depotinjeksjon, hadde fjernet ev problemstilling med omsetting av buprenorfin ved høye doser av tabletter og blitt billigere med lengre injeksjonsintervaller med tanke på pris på injeksjoner og mindre ressursbruk i helsevesen.»*

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Legemiddelverket har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering for den aktuelle metoden (ID2019_050), ferdigstilt 19.09.2022. I metodevurderingen sammenlignet Legemiddelverket legemiddelprisen for Subutex mot samtlige doseringer av Buvidal, og påpekte det samme momentet som forlagsstiller nå gjør.
- Det foreligger et relevant anbud for metoden, LAR avtale. Det foreligger tre tidligere beslutninger i saken, hvorav alle beslutningene om ikke innføring er begrunnet i prisen på legemiddelet.
- Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en ny metodevurdering, men at forlagsstiller sin begrunnelse, sammen med Legemiddelverkets metodevurdering i ID2019_050 tas til orientering for videre saksbehandling.

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	Minna Kuoppamäki Hansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Universitetssykehuset Nord-Norge HF og Finnmarkssykehuset HF
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Minna.kuoppamaeki.hansen@unn.no
Dato for innsending av forslag	31.5.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Revurdering av Subutex depotinjeksjon

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden ble vurdert tidligere i 2022, jeg viser til vurderingenc [ID2019_050](#)

Subutex (buprenorfin) depotinjeksjon ble ikke godkjent som metode i spesialisthelsetjeneste (LAR) fordi Subutex depotinjeksjonene har høyere pris enn andre eksisterende metoder.

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

Helseforetakene tok i bruk depotinjeksjon av buprenorfin som substitusjonsmedisin i legemiddelassistert rehabilitering for opioidavhengighet i 2019. Vår kliniske erfaring ved UNN og Finnmarkssykehuset er at de fleste pasienter som står på de høyeste dosene Buvidal-månedsinjeksjoner må gis injeksjoner med ca 3 ukers intervaller og til og med kortere intervaller fordi pasientene blir abstinenspreget før det er gått 4 uker fra siste injeksjon. Det som er oppgitt som månedsinjeksjon er, i praksis, ikke en månedsinjeksjon og mange pasienter mottar mange flere enn 12 injeksjoner per året. Dette bør man ta hensyn til når man sammenligner prisene.

I tillegg finnes det en del pasienter som ikke kan bruke Buvidal - injeksjoner fordi serumkonsentrasjoner blir for lave og pasientene må avbryte behandlingen på grunn av abstinensplager. Retningslinje for behandling av opioidavhengighet med buprenorfin depotinjeksjoner fra Australia anbefaler at pasientene som bruker 24 -32 mg buprenorfin sublinguallt blir vurdert til 300 mg depotinjeksjon dersom man ikke klarer å stabilisere pasientene på lavere doser av depotinjeksjoner.

Jeg synes at bruk av 300 mg depotinjeksjon hadde gitt bedre pasienttilfredshet (lengre intervaller, mindre abstinens), inkludert større pasientgruppe i bruken av depotinjeksjon, hadde fjernet ev problemstilling med omsetting av buprenorfin ved høye doser av tabletter og blitt billigere med lengre injeksjonsintervaller med tanke på pris på injeksjoner og mindre ressursbruk i helsevesen.

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.*

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

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

Buvidal depotinjeksjon med -maks dose 160 mg (vs 300 mg Subutex depotinjeksjon)

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesial <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/brief-depot-bupe-interim-gl.pdf>isthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Depotineksjoner buprenorfin er omtalt i nasjonal retningslinje for behandling av opioidavhengighet

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Opioidavhengige i substitusjonsbehandling. Depotineksjoner kan gi pasientene større frihet til å delta andre aktiviteter, som jobb eller rehabilitering når man fjerner hyppig overvåket inntak.

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

Klinisk effekt ☒

Sikkerhet/bivirkninger ☐

Kostnader/ressursbruk ☐

Kostnadseffektivitet ☐

Organisatoriske konsekvenser ☐

Etiske ☐

Juridiske ☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Opioidavhengighet er alvorlig sykdom med økt dødelighet og sammen sykkelighet

Forventet effekt

Effektiv i behandling av abstinenser

Sikkerhet og bivirkninger

Brukt allerede i flere land

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 8000 LAR-pasienter i Norge

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sannsynligvis mindre ressursbruk i spesialisthelsetjenesten

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

Retningslinje Australia

<https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/brief-depot-bupe-interim-gl.pdf>

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

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

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ut har vært i arbeidsgruppe for nasjonal retningslinje for opioidavhengighet men preparatet er ikke omtalt i retningslinje (kun Buvidal)



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2019_50
Handelsnavn (virkestoff)	Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin)
Virkningsmekanisme	Opioidreseptoragonist
Regulatorisk status	Markedsføringstillatelse (MT) foreligger.
Aktuell indikasjon	Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Subutex depotinjeksjonsvæske er indisert til voksne og ungdom ≥ 16 år, som har akseptert frivillig behandling av sin opioidavhengighet.
Dosering	Dosering avhenger av tidligere bruk av buprenorfinpreparater. Administrering av buprenorfin depotinjeksjonsvæske er begrenset til helsepersonell. Pasienter skal først gjennomgå induksjon og stabilisering ved oppstart med et buprenorfinholdig legemiddel, som gir tilsvarende 8-24 mg/dag av sublingval buprenorfin i minst 7 dager. Det anbefalte doseringsregimet av Subutex depotinjeksjonsvæske, etter induksjon med et buprenorfinholdig legemiddel, er to innledende månedlige doser på 300 mg etterfulgt av 100 mg en gang i måneden. Pasienter som er stabilisert på langtidsbehandling med sublingval buprenorfin (8-24 mg/dag), og der deres sykdomssymptomer er under kontroll, kan overføres direkte til Subutex depotinjeksjonsvæske.
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Kliniker fra Universitetssykehuset Nord-Norge RHF og Finnmarkssykehuset HF.
Bakgrunn	Det foreligger en beslutning fra Beslutningsforum RHF fra 24.04.2023: Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (24.04.2023) 1. Subutex depotinjeksjonsvæske (buprenorfin depotinjeksjonsvæske) innføres ikke til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år. 2. Prisen for legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert eventuelle fordeler ved Subutex depotinjeksjonsvæske som kan tilsa at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør og gi et konkret motbud. Legemiddelverket har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering for den aktuelle metoden (ID2019_050), ferdigstilt 19.09.2022. Det foreligger tre tidligere beslutninger i saken, hvorav alle beslutningene om ikke innføring er begrunnet i prisen på legemiddelet.



Begrunnelse i forslaget	Forslagsstiller gir innsikt i klinisk praksis om bruk av depotinjeksjon av buprenorfin (Buvidal). Klinikeren forteller at klinisk erfaring tilsier at de fleste pasientene står på de høyeste dosene av Buvidal-månedsinjeksjoner, samt at til tross for at Buvidal er tiltenkt som månedlige injeksjoner, er realiteten at det er ca. 3 ukers intervall mellom injeksjonene. Mange pasienter mottar derfor mer enn 12 injeksjoner pr. år. Forslagsstiller forteller videre at det er en del pasienter som ikke kan bruke Buvidal-injeksjoner fordi serumkonsentrasjoner blir for lave og pasientene må avbryte behandlingen på grunn av abstinensplager. Avslutningsvis påpeker kliniker at <i>«300 mg depotinjeksjon hadde gitt bedre pasienttilfredshet (lengre intervaller, mindre abstinens), inkludert større pasientgruppe i bruken av depotinjeksjon, hadde fjernet ev problemstilling med omsetting av buprenorfin ved høye doser av tabletter og blitt billigere med lengre injeksjonsintervaller med tanke på pris på injeksjoner og mindre ressursbruk i helsevesen.»</i> Forslagsstiller ønsker å påpeke overnevnte informasjon med hensyn til videre saksbehandling/prissammenligning i systemet for nye metoder.
Legemiddelverkets vurdering	Det foreligger et relevant tilbud for metoden, <i>LAR avtale</i>. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering for den aktuelle metoden (ID2019_050). I metodevurderingen sammenlignet Legemiddelverket legemiddelprisen for Subutex mot samtlige doseringer av Buvidal, og påpekte det samme momentet som forslagsstiller: <i>«Selv om Subutex inneholder det samme aktive virkestoffet som Buvidal (buprenorfin depotinjeksjonsvæske), er preparatene tilgjengelige i ulike styrker og opptrapping av behandlingen er ulik. Den høyeste tilgjengelige styrken av Buvidal depotinjeksjon er 160 mg månedlig. Klinikeren som Legemiddelverket har konferert med har forklart at denne dosen ofte ikke er tilstrekkelig for pasienter som er stabilisert på høye doser sublingval buprenorfin (over 24 mg daglig) og at de kan risikere abstinenssymptomer i overgangsfasen mellom sublingval og depotformulering</i> <i>• Innføring av Subutex vil være et likeverdig behandlingsalternativ til Buvidal for pasienter som i dag bruker middels høye doser sublingval buprenorfin (8-24 mg) eller Buvidal depotinjeksjoner rundt 100 mg månedlig.</i> <i>• For pasienter som i dag ønsker å gå over til depotinjeksjoner, men som velger å fortsette på sublingval buprenorfin pga. risiko for abstinenssymptomer ved overgang til månedlige doser med Buvidal, vil innføring av Subutex føre til en utvidelse av behandlingstilbudet.</i> <i>Basert på disse argumentene antas det at en innføring av Subutex i noen grad vil øke bruken av buprenorfin depotinjeksjon først og fremst ved å erstatte sublingval buprenorfin hos pasienter som i dag benytter høye doser av dette.»</i>
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en ny metodevurdering, men at forslagsstiller sin begrunnelse, sammen med Legemiddelverkets metodevurdering i ID2019_050 tas til orientering for videre saksbehandling.

Saksnummer 123-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (Anmodning om revurdering)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Anmodning om revurdering fra firma som innehar markedsføringstillatelsen (MT): Abbvie.
- Metoden er tidligere besluttet ikke innført i Beslutningsforum ([ID2022_044](#)).
- Firma ønsker nå å sende inn en sammenligning mot vendolizumab (Entyvio), [ID2014_037](#).
- Firma viser til at de tidligere har levert dokumentasjon på klinisk effekt og sikkerhet av upadacitinib ved ulcerøs kolitt (UC). Søknaden inkluderte også en indirekte sammenligning (NMA) som sammenlignet upadacitinib med relevant behandling innenfor anbudsrankingeringen for UC. Som grunnlag for en sammenligning mot Entyvio er det fem publiserte NMA-er som sammenligner effekt og sikkerhet av upadacitinib med en rekke komparatorer, blant dem Entyvio. I tillegg til disse NMA-ene er det også en samsvarende justert indirekte sammenligning (MAIC) som sammenligner upadacitinib og vedolizumab (Entyvio).
- Det vises til at den forrige evalueringen ikke inkluderte relativ effekt. De indirekte sammenligningene som nå er inkludert viser minst like god effekt for Rinvoq og Entyvio.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Q2 2023.

Notat fra Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF (vedlagt):

- Etter en samlet vurdering fra Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp anser vi at det ikke vil endre relevant beslutningsgrunnlag i saken å gjøre noen ny metodevurdering. Anmodningen om revurdering anbefales avslått.
- I denne saken henvises også til tidligere avslag 12.12.2022 i sak ID2022_044, om at forhandlinger om pris bes gjenopptatt.

Innspill (vedlagt)

- Et innspill fra fagperson.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert i Nye metoder, skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Utfylt anmodningsskjema for revurdering sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes ([se nyemetoder.no](https://nyemetoder.no)).

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp¹.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om revurdering. Anmodningen må begrunnes.

Informasjon om Nye metoder finnes på nyemetoder.no. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet. Eventuell informasjon som ifølge lovverket kan unntas offentligheten kan sendes inn som vedlegg merket «unntatt offentlighet».

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**): ☒

2 Kontaktopplysninger	
Dato:	02.05.2023
Leverandør:	AbbVie
Navn:	Elisabeth Hannisdahl
Stilling:	Regional Access Manager
Telefon:	95974924
E-post:	elisabeth.hannisdahl@abbvie.com
Ekstern representasjon OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

3 Informasjon om metoden anmodningen gjelder	
ID-nummer i Nye metoder	ID2022_044
Virkestoff	Upadacitinib
Handelsnavn	Rinvoq

¹Epost til Sykehusinnkjøp: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

Indikasjon <i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i>	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder Dato?	Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.12.2022) 1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. 2. Det er ikke dokumenterte fordeler med Rinvoq som kan tilsa at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør

4 Grunnleggende forutsetninger for revurdering av legemidlet

Klinisk praksis <i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige vurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.</i> <i>Beskriv kort.</i>	Fortsatt gjeldende. Beslutningsforum avviste søknaden, og vi ønsker nå å sende inn en sammenligning mot Entyvio (vedolizumab).
Nye data for legemidlet <i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny vurdering av legemidlet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemidlet.</i>	Abbvie har tidligere levert dokumentation på klinisk effekt og sikkerhet av upadacitinib ved ulcerøs kolitt (UC). Søknaden inkluderte også en indirekte sammenligning (NMA) som sammenlignet upadacitinib med relevant behandling innenfor anbudsrankeringen for UC. Som grunnlag for en sammenligning mot Entyvio er det fem publiserte NMA-er som sammenligner effekt og sikkerhet av upadacitinib med en rekke komparatorer, blant dem Entyvio. I tillegg til disse NMA-ene er det også en samsvarende justert indirekte sammenligning (MAIC) som sammenligner upadacitinib og vedolizumab.
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Q2 2023
Nye data for komparator <i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i>	Fem NMAer og én MAIC som beskrevet ovenfor.
Øvrige forhold <i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige vurdering</i>	

5 Nærmere om relevansen av nye data for legemidlet	
Nye data <i>Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.</i> <i>Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.</i>	Den forrige evalueringen inkluderte ikke relativ effekt. De indirekte sammenligningene som nå er inkludert viser minst like god effekt for RINVOQ og Entyvio. Inkludering av RINVOQ i anbudsrankingene fører til at et nytt behandlingsalternativ blir gjort tilgjengelig for pasienter med ulcerøs kolitt i Norge.

NYE METODER

Saksnummer: 123-23

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp
Dato:	14-08-2023

Hva saken omhandler i korte trekk

MT-innehaver, Abbvie, har sendt inn en anmodning om revurdering av ID2022_044.

Bakgrunn for saken

Det vises til anmodning om revurdering sak ID2022_044:

Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon V - Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Det er kommet et innspill i saken, fra en fagekspert i Helse Sør-Øst RHF.

Anbefaling til Bestillerforum

Etter en samlet vurdering fra Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp anser vi at det ikke vil endre relevant beslutningsgrunnlag i saken å gjøre noen ny metodevurdering. Anmodningen om revurdering anbefales avslått.

I denne saken henvises også til tidligere avslag 12.12.2022 i sak ID2022_044, om at forhandlinger om pris bes gjenopptas.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_044
Metodens tittel:	Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon V Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Jørgen Jahnsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Gastromed avd. Akershus universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Jorgen.jahnsen@medisin.uio.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
JAK hemmere som benyttes i behandlingen av ulcerøs kolitt (tofacitinib, filgotinib og upadacitinib) har ulik profil og forskjellig metabolisme. Filgotinib virker først og fremst via en metabolitt som har lengre halveringstid enn upadacitinib og tofacitinib. > 90 av filgotinib metaboliseres via lever, mens kun 30% av upadacitinib (ca 30% via nyrene og ca 30% skilles ut i tarmen). Dette kan ha betydning for medikament interaksjoner (og hos pas med mulig leversykdom). Når det gjelder dosering av JAK hemmere er det forhold som ikke er avklart. I prekliniske studier er det vist at ekvivalente doser for å hemme JAK 1 (som trolig har størst klinisk betydning) er: 200 mg filgotinib = 15 mg upadacitinib = 5 mg x 2 tofacitinib. Standart dosering for filgotinib er 200 mg x 1 både som induksjonsbehandling og vedlikeholdsbehandling. Mye tyder på at dette er betydelig underdosering sammenlignet med upadacitinib hvor startdosen

er 45 mg x 1 og vedlikeholdsdosen er enten 30 mg x 1 eller 15 mg x 1. Kanskje derfor det er så tydelige forskjeller i delta verdier, dvs forskjellen mellom placebo og aktiv behandling i fase 3 studiene for JAK hemmere (og lavere forekomst av herpes zoster i SELECTION studiene). Både tofacitinib og filgotinib har feilet i fase 3 studier for Crohn sykdom mens upadacitinib har vist signifikant effekt sammenlignet med placebo og er derfor nå godkjent av Beslutningsforum for behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Dette viser helt klart at JAK-hemmere ikke er likeverdige (selv om det ikke kan utelukkes at den viktigste faktoren for forskjellen kan være ulik dosering). Erfaringen fra revamtologien er at om man ikke oppnår fullgod effekt av en JAK hemmer så kan man få det ved bruk av en annen. Ut ifra ovenstående er det helt klart at enkelte pasienter med ulcerøs kolitt vil kunne ha stor nytte av at behandling med upadacitinib ble tilgjengelig.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Den første indikasjonen ble godkjent i Beslutningsforum 31.08.2020 (ID2019_098)

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Metoden brukes i dag til behandling av flere autoimmune sykdommer som revmatoid artritt (RA), psoriasisartritt (PsA) og Crohns sykdom (CD), samt moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).

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

Beskriv kortfattet: Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

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

Beskriv kortfattet: Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO.

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: Det viktigste for pasientene er at de blir raskt symptomfrie (klinisk remisjon) og at denne effekten vedvarer. Enda viktigere er det at behandlingen kan føre til endoskopisk tilheling av slimhinnen i tarmen (og ingen tegn til inflammasjon histologisk) da dette har stor prognostisk betydning. Disse endepunktene har man oppnådd hos flertallet av pasientene som har deltatt i fase 3 studiene med upadacitinib.

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: Ja, siden 22.07.2022, og selve legemiddelet siden 16.12.2019

10. Andre kommentarer

Bakgrunnen for mine innspill er at jeg har flere års erfaring med upadacitinib som nasjonal koordinator og hovedutprøver for både fase 2 og 3 studier med upadacitinib. På Akerhus universitetssykehus har vi hatt ca 50 pasienter som har deltatt i disse studiene (jeg har også vært hovedutprøver for SELECTION studien med filgotinib). Vår og andres erfaring er at filgotinib dosen ofte må dobles til 400 mg i induksjonsfasen for å oppnå ønsket effekt og da tenker jeg at prisforskjellen mellom filgotinib og upadacitinib blir betydelig mindre.

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: Jeg har ingen økonomiske interesser eller spesielle bindinger knyttet til denne saken. Har fått honorar for foredrag og advisory board fra både AbbVie, Galapagos og Pfizer.

Saksnummer 124-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_081/ID2022_134 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Anmodning om revurdering fra firma som innehar markedsføringstillatelsen (MT): Abbvie.
- Metoden er tidligere besluttet ikke innført i Beslutningsforum ([ID2020_081](#)).
- Firma har tidligere også sendt inn forslag om revurdering til Bestillerforum hvor det ikke ble bestilt en ny metodevurdering, men bedt om at Sykehusinnkjøp HF gjenopptar forhandlingene med leverandør ([ID2022_134](#)).
- Indikasjonen er som tidligere; behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.
- Firma ønsker nå å sende inn nye data for AS-pasienter som tidligere har mottatt biologisk behandling (Select Axis-2-studien). (Tidligere har firma levert dokumentasjon for pasienter som tidligere ikke er behandlet med biologisk terapi, Select Axis-1-studien).
- Select Axis-2-studien hos bDMARD-IR pasienter med AS er den første studien som evaluerer effekt og sikkerhet av JAK hemmere ved aktiv AS hos pasienter som ikke responderte på bDMARD og hos pasienter som ikke responderte på IL-17. Andre sammenlignbare produkter har ikke tilsvarende data.
- Både IL-hemmere og JAK-hemmere er rangert etter TNF-hemmere i anbud. Pasienter i senere behandlingslinjer kan ha dårligere effekt av legemidler og det er derfor viktig at studier med pasienter med tidligere biologisk terapi (bDMARD-IR) også utføres for å kunne levere dokumentasjon som er relevant for norsk klinisk praksis.

Notat fra Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF (vedlagt):

- Etter en samlet vurdering fra Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp anser vi at det ikke vil endre relevant beslutningsgrunnlag i saken å gjøre noen ny metodevurdering. Anmodningen om revurdering anbefales avslått.
- I denne saken henvises også til tidligere avslag 12.12.2022 i sak ID2022_134, om at forhandlinger om pris bes gjenopptas.

Innspill fra fagmiljø (vedlagt):

- Et innspill fra fagperson.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert i Nye metoder, skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Utfylt anmodningsskjema for revurdering sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes ([se nyemetoder.no](https://nyemetoder.no)).

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp¹.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om revurdering. Anmodningen må begrunnes.

Informasjon om Nye metoder finnes på nyemetoder.no. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet. Eventuell informasjon som ifølge lovverket kan unntas offentligheten kan sendes inn som vedlegg merket «unntatt offentlighet».

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**): ☒

2 Kontaktopplysninger	
Dato:	01.05.2023
Leverandør:	AbbVie
Navn:	Elisabeth Hannisdahl
Stilling:	Regional Access Manager
Telefon:	95974924
E-post:	elisabeth.hannisdahl@abbbvie.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

3 Informasjon om metoden anmodningen gjelder	
ID-nummer i Nye metoder	ID2020_081, ID2022_134
Virkestoff	Upadacitinib
Handelsnavn	Rinvoq

¹Epost til Sykehusinnkjøp: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

Indikasjon <i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i>	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Aksial spondyloartritt består av: 1. Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt Behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne med objektive tegn på inflammasjon, indikert av forhøyet CRP og/eller MR, som har hatt utilstrekkelig respons på NSAID. 2. Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondyloartritt): Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.
Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder Dato?	Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (30.08.2021) ¹ Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Det er ikke dokumentert fordeler med Rinvoq som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

4 Grunnleggende forutsetninger for revurdering av legemidlet

Klinisk praksis <i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige vurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.</i> <i>Beskriv kort.</i>	Fremdeles gjeldende. Beslutningsforum avviste søknaden, og vi ønsker nå å sende inn ny data for AS-pasienter som tidligere har mottatt biologisk behandling.
Nye data for legemidlet <i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny vurdering av legemidlet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemidlet.</i>	Abbvie har tidligere levert dokumentasjon for upadacitinib til pasienter som tidligere ikke er behandlet med biologisk terapi basert på resultater i SELECT AXIS-1 studien. Med henvisning til gjeldende anbudsrangeting er det sannsynlig at de fleste pasienter som er i behandling med upadacitinib tidligere har blitt behandlet med TNF-hemmere. Resultater fra SELECT AXIS-2-studien, som bare inkluderer pasienter som tidligere har blitt behandlet med biologisk terapi, er nå tilgjengelige og viser at upadacitinib har god effekt uavhengig av tidligere biologiske behandling.
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Q2 2023
Nye data for komparator <i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i>	
Øvrige forhold <i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige vurdering</i>	Selext Axis 2 studien hos bDMARD-IR pasienter med AS er den første studien som evaluerer effekt og sikkerhet av JAK hemmere ved aktiv AS hos pasienter som ikke responderte på bDMARD og hos pasienter som ikke responderte på IL-17. Andre sammenlignbare produkter har ikke tilsvarende data.

5 Nærmere om relevansen av nye data for legemidlet	
Nye data <i>Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.</i> <i>Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.</i>	Både IL-hemmere og JAK-hemmere er rangert etter TNF-hemmere i gjeldende anbudsranget i Norge. Pasienter i senere behandlingslinjer kan ha dårligere effekt av legemidler, og det er derfor viktig at studier med pasienter med tidligere biologisk terapi (BDMARD-IR) også utføres for å kunne levere dokumentasjon som er relevant for norsk klinisk praksis. SELECT AXIS-2 er en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind, multisenter fase III-studie som inkluderer to uavhengige studier for personer med aktivt aksial spondyloartritt inkludert bDMARD-IR AS (studie 1) og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (studie 2). Pasientene i studien hadde langvarig sykdom, median 7,9 år siden diagnose, og 12,9 år siden oppstart av symptomer. 73% hadde utilstrekkelig respons på TNF, 14% på IL-17, og 4% utilstrekkelig respons på begge. Studie 1 (BDMARD-IR AS) består av en 35-dagers screeningperiode; en 14-ukers randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, placebokontrollert periode, en 90-ukers åpen, langvarig forlengelsesperiode og et 30-dagers oppfølgingsbesøk. Forsøkspersonene ble randomisert i forholdet 1:1 til upadacitinib 15 mg én gang daglig (QD) (N = 193) eller placebo QD (N = 193). Forsøkspersoner i placebogruppen ble byttet til upadacitinib 15 mg QD ved uke 14 i den åpne forlengelsesperioden. Resultater fra SELECT AXIS-2 viser at en signifikant høyere andel av pasientene oppnådde det primære endepunktet for ASAS40 ved uke 14 i upadacitinib-gruppen sammenlignet med placebogruppen (45% vs 18%; p<0,0001) med en behandlingsforskjell på 26% (95% KI 18% til 35%). Forskjellen i ASAS40 for upadacitinib versus placebo hos pasienter som ikke tidligere ble behandlet med BDMARD var i SELECT AXIS-1 26% (95% CI 13 til 40). Resultatene av SELECT AXIS-2 viser at upadacitinib har like god effekt, uavhengig av tidligere behandling (bDMARD og IL-17). studien viser tilsvarende god effekt som tidligere vist på biologisk naive pasienter.

NYE METODER

Saksnummer: 124-23

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp
Dato:	14-08-2023

Hva saken omhandler i korte trekk

MT-innehaver, Abbvie, har sendt inn en anmodning om revurdering av ID2020_081, ID2022_134

Bakgrunn for saken

Det vises til anmodning om revurdering sak ID2020_081, ID2022_134:

Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon III - Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Det er kommet et innspill i saken, fra en kliniker i Helse Sør-Øst RHF.

Anbefaling til Bestillerforum

Etter en samlet vurdering fra Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp anser vi at det ikke vil endre relevant beslutningsgrunnlag i saken å gjøre noen ny metodevurdering. Anmodningen om revurdering anbefales avslått.

I denne saken henvises også til tidligere avslag på forslag om revurdering av Rinvoq, 12.12.2022 i sak ID 2022_134.

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_081, ID2022_134
Metodens tittel:	Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon III Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Glenn Haugeberg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Revm.seksjon, med.avd. SSK
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Glenn.haugeberg@sshf.no / 38 07 31 55

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
LIS anbudssystemet har innen fagfeltet revmatologi vist seg å bidra med å få ned medikament kostnadene for «dyre» medikamenter. På den måten har dette indirekte gjort det mulig at flere pasienter har kunnet bli behandlet. Vår forskergruppe har blant annet vist dette i en nylig publisert artikkel (BMC Health Serv Res. 2022 Jan 10;22(1):48). Anbudet synes derfor å virke etter sin hensikt. Dog mener jeg at anbudet kan forbedres ved å gjøre noen endringer. Dette gjelder spesielt tilgang til JAK hemmere for ax-SpA pasienter. I LIS anbudet for 2023 er Rinvoq på LIS anbudet for RA (sammen med andre JAK hemmere Jyseleca, Xeljanz, Olumiant) og for PSA (sammen med Xeljanz) mens for ax-SpA er medikamentet ikke tilgjengelig selv om Rinvoq har indikasjon ax-spa. Dette fremstår for meg som inkonsistent og ulogisk. For ax-SpA er

det kun Xeljanz som er tilgjengelig. Dette gir begrensninger i behandlingen av ax-spa pasienter som da har tilgjengelig et mindre utvalg av medikamenter sammenlignet med RA og PsA.

Fra min kliniske erfaring og virke så er det derfor ønskelig at andre JAK hemmere med indikasjon for ax-Spa også blir tilgjengelige. Dette synes også å bli viktigere ettersom det blir mer data som kan indikere at det er forskjell i bivirkningsprofilen på forskjellige JAK hemmere og at det ser ut for at JAK-1 hemmere som Jyseleca og Rinvoq muligens har en bedre bivirkningsprofil enn f.eks Xeljanz (JAK-1,3 hemmer).

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Den første indikasjonen ble godkjent i Beslutningsforum 31.08.2020 (ID2019_098)

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Metoden brukes i dag til behandling av flere autoimmune sykdommer som revmatoid artritt (RA) og psoriasisartritt (PsA), samt moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD). Søknad for pasienter med crohns sykdom (CD) ligger inne til beslutning (ID2022_136), og det er søkt om revurdering for pasienter med ulcerøs kolitt (UC)(ID2022_044)

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

Beskriv kortfattet: Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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

Beskriv kortfattet: Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av AS i legemiddelanbudene 2206a og 2206b TNF BIO. Formålet med behandling av AS er å lindre symptomene og dempe/bremse sykdomsaktiviteten. Medikamentell behandling består av symptomlindrende behandling og sykdomsmodifiserende behandling (DMARDS). For symptomlindrende behandling inngår hovedsakelig smertestillende behandling i form av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og generelle analgetika, samt behandling med kortikosteroider, mens DMARDS kan deles inn i tre grupper der aktuell metode tilhører den målrettede syntetiske (tsDMARDS).

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: I klinisk hverdag har vi ofte møtte at pasienter f.eks responderer forskjellig på de forskjellige TNF hemmerne. Det samme er tilfelle med JAK hemmere. At dette er mulig ved RA og PsA og ikke ved ax-SpA blir derfor ulogisk og unødvendig begrensende.

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: Ja, siden 10.12.2020, og selve legemiddelet siden 16.12.2019

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:

Jeg har sittet i advisory board for følgende firma AbbVie, BMS, AMGEN, GSK, Mundifarma, Takeda, Eli Lilly, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Celgene, UCB og Biogen

Jeg har også mottatt forskningsstøtte (unrestricted grant) fra Biogen, Pfizer

Saksnummer: 125-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Oppdrag: ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom. Forslag om endring av oppdrag.**Hva saken omhandler i korter trekk**

- Følgende står i protokollen fra møtet i Bestillerforum for nye metoder 21.03.2022:
 - Nytt virkestoff som ikke er metodevurdert tidligere.
 - En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS
- Firma kommer nå med et innspill hvor de foreslår at oppdraget fra 2022 gjøres om til en forenklet vurdering. Firma skriver blant annet, sitat:
 - «Basert på formøte med Legemiddelverket hvor vi presenterte den enarmede fase I/II studien GO29781 (som ligger til grunn for EMA godkjenningen), og hva som er mulig av indirekte sammenligninger av mosunetuzumab i 3 linje R/R FL, anser vi at Legemiddelverket ikke vil kunne godta dokumentasjonen av relativ effekt som er grunnlaget for å kunne vurdere kostnad nytte analysen. Når analyser av relativ effekt ikke godtas vil et løp C ikke være mulig å gjennomføre.»
 - «Dette er den første indikasjonen for mosunetuzumab. Roche har et omfattende studieprogram som vil kunne gi større kunnskap om nytten av mosunetuzumab i FL. Vi forventer først resultat fra den randomiserte fase-3 studien, Celestimo, i 2025, som studerer effekt og sikkerhet av mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid vs. rituximab i kombinasjon med lenalidomide for R/R FL pasienter som har fått minst en tidligere behandling.»

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_040
Metodens tittel:	Behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Audun Ohna
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	audun.ohna@roche.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Etter gjennomført formøte med Legemiddelverket 25. mai 2023 ber vi om at bestillingen metodevurderingen for mosunetuzumab (behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom) gjøres om til en forenklet metodevurdering.

--

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: 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)

I Norge blir rundt 225 personer diagnostisert med follikulært lymfom (FL) hvert år og median debutalder er rundt 60 år (ref. Kvalitetsregisterert, Handlingsprogrammet 2021).

Vi forventer at maksimalt 70-80 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom.

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

Ved residiv (FL) vil det være mange behandlingsmuligheter, og det vurderes tidlig om pasienten kan inngå i pågående kliniske studier. For pasienter med god respons på R-kjemo i 1-linje anbefales det å rebehandle med enter R-CHOP eller R-Benda etterfulgt av vedlikehold i 2 år. Ved langvarig remisjon etter R-monoterapi i 1-linje kan behandlingen gjentas.

For rituximab refraktære pasienter anbefales behandling med obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin eller CHOP, etterfulgt av obinutuzumab vedlikehold i 2 år. Zevalin og Idelalisib er også godkjente behandlinger for pasienter med residiv i senere behandlingslinjer. For pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand etter to eller senere residiv kan høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) være aktuelt. Utvalgte pasienter kan også vurderes for behandling med allogen stamcelletransplantasjon

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

Til tross for at follikulært lymfom (FL) karakteriseres som indolent, er FL en heterogen sykdom hvor subgrupper av pasienter også kan ha et mer aggressivt forløp og med kortere respons på behandling (Casulo et al. 2015). Nordiske langtidsdata har vist at overlevelseshastighet etter 10 år var på 59% for FL-pasienter med tilbakefall innen 24 måneder etter førstelinjebehandling versus 91% for pasienter som responderte. For pasienter som ikke hadde noen respons til førstelinjebehandlingen var 10 års OS-rate på kun 56% (Lockmer et al. 2018).

Pasienter med refraktær eller tidlig relapserende sykdom har ofte en dårligere prognose (Bachy E et al. Blood Adv 2021;5:1729–32.). Prognosene endrer seg etter hver påfølgende relaps og historiske data kan tyde på at den første remisjon er den lengste. Etter hver påfølgende behandlingslinje blir tiden i remisjon kortere og kortere.

For pasienter med tredje- eller senerelinje relapserende/refraktær (R/R) FL, er konvensjonelle behandlingsoalternativer begrenset og preget av lave forekomster av fullstendige og varige remisjoner og/eller dårlig toleranse (Rivas-Delgado A et al. Br J Haematol 2019;184:753–9). Komplette respons basert på historisk kontroll (copanlisib) er på 14% i pasienter i tredje linje R/R FL. Studier som har evaluert PI3K inhibitorer i pasienter med R/R FL med ≥2 tidligere behandlingslinjer er objektive responsrate sett til å variere mellom 42-59% men komplett remisjon er derimot sjelden (Kanters S et al. BMC Cancer. 2023 Jan 23;23(1):74.).

Oppsummert viser fase II-studie av mosunetuzumab at R/R FL-pasienter som har gjennomgått flere tidligere behandlingslinjer etter mer enn to års oppfølging en komplett responsrate på 60% og 24-måneders DOCR på 63%, en håndterbar sikkerhetsprofil uten nye cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)-hendelser og ingen sent oppstått eller kronisk toksisitet og observert tumorrespons ved bruk av mosunetuzumab (Bartlett NL, et al. ASH 2022; Oral presentation (abstract #610)). Mosunetuzumab var effektivt hos eldre og yngre pasienter, med lave forekomster av alvorlig CRS og ingen legemiddelrelaterte dødelige bivirkninger observert (Matasar M, et al. EHA 2022; Poster presentation (abstract #P1126))

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)

Som monoterapi til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst 2 tidligere systemiske behandlinger.

10. Andre kommentarer

Basert på formøte med Legemiddelverket hvor vi presenterte den enarmede fase I/II studien GO29781 (som ligger til grunn for EMA godkjenningen), og hva som er mulig av indirekte sammenligninger av mosunetuzumab i 3 linje R/R FL, anser vi at Legemiddelverket ikke vil kunne godta dokumentasjonen av relativ effekt som er grunnlaget for å kunne vurdere kostnad nytte analysen. Når analyser av relativ effekt ikke godtas vil et løp C ikke være mulig å gjennomføre. Tilbakemeldingen i formøtet stemmer også godt med Roche sine erfaringer basert på Legemiddelverket sine vurderinger av legemidler godkjent (MT) basert på basert på ikke-randomiserte studier - Rozlytrek (entrectinib) ID2019_119 og Pralsetinib (Gavreto) ID2020_10. I begge disse to sakene ble de indirekte sammenligningene som lå til grunn for vurdering av relativ effekt og kostnadsnytteanalysene ikke godtatt av Legemiddelverket.

I formøtet presenterte Roche en oversikt av indirekte sammenligning av mosunetuzumab mot Idelalisib og mot obinutuzumab pluss bendamustine (OB) basert på henholdsvis (Match Adjusted Indirect Comparisons (MAICs)) og Propensity Score Modelling (IPTW). De justerte analysene viser en numerisk forbedret responsrate og overlevelse for mosunetuzumab sammenlignet med OB og Idelalisib, men hvor konfidensintervallene er brede. I tillegg viste en studie basert på ekstern kontrollarm - med vanlig tilgjengelige behandlinger i tredje eller senere linje for FL pasienter basert på register justert med Propensity Score Modelling (IPTW) - høyere responsrate og lengre overlevelsesrate for mosunetuzumab monoterapi (<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/3658/489323/An-External-Control-for-Mosunetuzumab-Using-Real>). Tilbakemeldingen fra SLV at det er stor usikkerhet og det vil ikke være mulig å konkludere på relativ effekt som er en forutsetning for å vurdere kostnad nytte analysen.

Dette er den første indikasjonen for mosunetuzumab. Roche har et omfattende studieprogram som vil kunne gi større kunnskap om nytten av mosunetuzumab i FL. Vi forventer først resultat fra den randomiserte fase-3 studien, Celestimo, i 2025, som studerer effekt og sikkerhet av mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid vs. rituximab i kombinasjon med lenalidomide for R/R FL pasienter som har fått minst en tidligere behandling. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04712097>

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:

Roche har forsket frem og utviklet mosunetuzumab og er MT-innehaver

Saksnummer: 126-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Oppdrag: ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) / tremelimumab til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Forslag om endring av oppdrag.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Følgende står i protokollen fra møtet i Bestillerforum for nye metoder 26.09.2022:
 - En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
- Firma AstraZeneca (MT innehaver), kommer nå med et innspill hvor de foreslår at oppdraget fra 2022 endres fra en forenklet metodevurdering med B-løp til en CUA (C-løp) med sorafenib som komparator. De foreslår at det gjøres en analyse for subpopulasjonen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan behandles med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab.
- Firma mener at et løp B ikke er egnet i dette tilfellet ettersom det er vanskelig å kvantifisere klinisk signifikante forskjeller i bivirkningsprofilene av de ulike legemidlene i en indirekte sammenligning. Samtidig er det behov for alternative behandlinger for den subpopulasjonen av pasienter med avansert/inoperabelt HCC som av medisinske årsaker ikke kan motta atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, ettersom også tyrosin kinase hemmere (sorafenib) er forbundet med bivirkninger.

Vurdering av innspillet fra Statens legemiddelverk (vedlagt)

- Beslutning om hvilken type metodevurdering som skal leveres (forenklet eller CUA) bør gjøres etter dialog med fagpersoner. Det er behov for avklaringer av blant annet følgende:
 - Relevansen og behovet for en sammenlikning av effekt og sikkerhet av kombinasjonsregimet med durvalumab med dagens mest brukte behandling (atezolizumab-bevacizumab).
 - Hvorvidt durvalumab-tremelimumab bør være et alternativ kun for pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezolizumab-bevacizumab.
- Hvis forslått subgruppe vurderes som relevant kan kriterier for avgrensning etableres i samarbeid med fagekspertene under arbeidet med metodevurderingen.
- Det er søkt om markedsføringstillatelse (MT) for durvalumab i monoterapi (- se metode ID2023_040) i samme pasientpopulasjon som for ID2022_115. Avhengig av status for MT godkjenning for monoterapi, bør det tilstrebes at monoterapi og kombinasjonsbehandling med durvalumab kan vurderes i sammenheng.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_115
Metodens tittel:	Durvalumab (Imfinzi) / tremelimumab til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Reidun Os Husteli
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	reidunos.husteli@astrazeneca.com / 901 36 775

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Bakgrunn: Den aktuelle metoden fikk markedsføringstillatelse for følgende indikasjon 20. februar 2023¹: <i>Tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med durvalumab (Imfinzi) indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).</i> Durvalumab-tremelimumab kombinasjonen har fått markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen på bakgrunn av HIMALAYA studien (blindet RCT i fase 3)^{2,3}. HIMALAYA inkluderte pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) i 1L. Studien hadde flere behandlingsarmer (inkludert følgende som er relevant for denne saken): • Tremelimumab (300 mg engangsdose) + durvalumab (1500 mg Q4W) (akronym STRIDE) • Sorafenib (400 mg BID)

I norsk klinisk praksis blir de fleste pasientene med avansert/inoperabelt HCC (uHCC) 1L behandlet med atezolizumab + bevacizumab (atezo-bev) eller sorafenib⁴. Atezo-bev fikk MT basert på Imbrave150 studien, hvor sorafenib var komparator⁵.

Tremelimumab er et anti-CTLA-4 legemiddel, durvalumab og atezolizumab er PD-(L)1 hemmere, bevacizumab er et anti-VEGF legemiddel og sorafenib er en tyrosin kinase hemmer (TKI). Alle disse legemidlene er forbundet med ulike bivirkninger som kan ha reell klinisk betydning for den enkelte HCC-pasient og derfor også hvilke preparater pasienten kan bruke.

I norsk klinisk praksis mottar pasienter som kan tolerere systemisk behandling i størst grad atezo-bev. Pasienter som ikke er kandidater for PD-(L)1 hemmer (atezolizumab) og/eller anti-VEGF legemiddel (bevacizumab) mottar alternativt en TKI (og da i størst grad sorafenib i 1L⁴).

Tidligere beslutninger i Nye Metoder for uHCC 1L:

- Atezolizumab + bevacizumab → godkjent 15.02.2021 med sorafenib som komparator for den helseøkonomiske (HE) analysen⁴.
- Sorafenib er ikke metodevurdert etter at RHFene overtok finansieringsansvaret i 2017, men er i bruk med redusert LIS-pris, og det er vurdert at det ikke er usannsynlig at sorafenib er kostnadseffektiv med denne prisen^{4, 6, 7}.
- Lenvatinib → godkjent 01.10.2019⁶ med sorafenib som komparator for den HE analysen.

Før atezo-bev ble innført var fordeling mellom TKIene sorafenib og lenvatinib om lag 90:10⁴.

AstraZeneca mener at dette samlet taler for at sorafenib er en aktuell komparator for durvalumab-tremelimumab, og da for den populasjonen av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan motta bevacizumab. Dette forklares nærmere i avsnittene under.

Problemstilling:

HCC populasjonen er heterogen og svært mange av pasientene har flere ulike komorbiditeter. Risikofaktorer for HCC inkluderer hepatitt B og C (HBV og HCV), høyt alkoholforbruk, NAFLD/NASH, diabetes, aflatoksiner (muggsoppgifter), hemakromatose og overvekt. I Norge har flertallet av pasientene ikke-viral etiologi for sin sykdom. En del av pasientene med uHCC vil dø av organsvikt før kreft⁸.

Typisk vil uHCC pasientene ha kumulative tilstander som predisponerer for komplikasjoner ved kreftbehandling. Ifølge klinikere konsultert på adboards er det derfor vanskelig å anbefale behandling på gruppenivå, og i klinisk praksis gjøres det individuelle vurderinger ved valg av behandling. Helsedirektoratet har ikke publisert nasjonale behandlingsretningslinjer for HCC. Norsk Gastrointestinal Cancergruppe har publisert faglige retningslinjer for utredning og behandling, denne er for øyeblikket under oppdatering⁹.

I forrige runde med innspill til metodevurdering av durvalumab til denne indikasjonen, ble det gitt innspill fra klinikere til Nye Metoder¹⁰ som har relevans i forhold til dette innspillet:

- *Dersom metoden godkjennes for bruk i denne pasientgruppen vil den mest sannsynlig komme inn som et alternativ til kombinasjonsbehandling med atezo-bev. (eller TKI) i 1. linje hos pasienter med kontraindikasjoner for bevacizumab.*
- *Det skal også nevnes at TKI har dels plagsomme bivirkninger, slik at alternative behandlingsregimer med bedre toksisitetsprofil vil være ønskelig.*

Det er per i dag altså et umøtt behov for flere behandlinger med ulike virkemekanismer og bivirkningsprofiler for uHCC.

Det er i dag bestilt en metodevurdering med løp B for den aktuelle indikasjonen. AstraZeneca mener at et løp B ikke er egnet i dette tilfellet ettersom det er vanskelig å kvantifisere klinisk signifikante forskjeller i bivirkningsprofilene av de ulike legemidlene i en indirekte sammenligning. Se «PICO» delen for beskrivelse av klinisk signifikante forhold ved bevacizumabs sikkerhetsprofil (under avsnitt 5 lenger ned i skjemaet).

Samtidig er det også behov for alternative behandlinger for den subpopulasjonen av uHCC-pasienter som av medisinske årsaker ikke kan motta atezo-bev, ettersom også TKIer (sorafenib) er forbundet med bivirkninger. I en tidligere metodevurdering fra Legemiddelverket trekkes følgende fram som de viktigste alvorlige bivirkningene for sorafenib⁴: *infarkt/utilstrekkelig oksygentilførsel til hjertemuskel, tarmperforasjon, leverbetennelse, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise (svært høyt blodtrykk)*. Det referes også til at de vanligste bivirkningene for sorafenib er: *diaré, tretthet, hårtap, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon og utslett*.

Forespørsel:

AstraZeneca ber om at det gjøres en analyse for subpopulasjonen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev, og som derfor behandles med sorafenib per i dag. AstraZeneca ber om at det endres løp til en CUA med sorafenib som komparator for denne subpopulasjonen.

Som tidligere nevnt er uHCC populasjonen heterogen, og det gjøres per i dag mange individuelle kliniske vurderinger ved behandlingsvalg mellom atezo-bev og TKI. Det er relevant å konkretisere på gruppenivå hvilke pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev og som dermed er kandidater for alternative behandlinger.

AstraZeneca ser for seg at atezo-bev fremdeles er førstevalg i klinisk praksis, og at durvalumab-tremelimumab bør være et alternativ for pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev. AstraZeneca har derfor startet arbeidet med å definere en subpopulasjon av uHCC-pasienter som ikke kan bruke atezo-bev i 1L. Denne populasjonen beskrives nærmere under PICO / utkast på start kriterier for durvalumab-tremelimumab. Arbeid med startkriterier som tydelig definerer denne subgruppen kan videreføres og videreutvikles i samarbeid med medisinske fageksperter under en metodevurdering.

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:

Populasjonen som omfattes av den markedsførte indikasjonen¹ er voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC). AstraZeneca ber om at det gjøres en analyse for en undergruppe av denne populasjonen: pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev, og som derfor behandles med sorafenib i dag.

Pasientgruppen med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) som er kandidater for aktiv behandling i 1L, men som pga komorbiditeter eller kontraindikasjoner ikke kan motta atezo-bev (med fokus på bevacizumab). **Vi forslår at gruppen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev defineres ved at pasientene har minimum en absolutt kontraindikasjon, eller to eller flere relative kontraindikasjoner:**

Absolutte kontraindikasjoner:

- Fistler
- Arterielle trombotiske hendelser < 3 måneder
- Behandlingsresistent hypertensjon
- Ustabil Angina Pectoris
- Forventet behov for kirurgiske inngrep hvor det kan oppstå komplikasjoner assosiert med behandling med bevacizumab
- Nefrotisk sykdom med nærmere definert proteinuri
- Ubehandlete øsofagusvaricer
- Komplikasjoner ved sårtilheling
- Inflammatorisk tarmsykdom

Relative kontraindikasjoner:

- Arterielle trombotiske hendelse < 6 måneder
- Risiko for GI-blødning
- Tidligere alvorlig intra-abdominal blødning
- Osteonekrose i kjeven
- Hjernemetastaser
- Tidligere stråling mot tarm

Basert på markedsundersøkelser anslår AstraZeneca at omlag 20-30 pasienter årlig behandles med sorafenib per i dag, og at dette i hovedsak er pasienter som ikke kan bruke atezo-bev pga kontraindikasjoner. AstraZeneca anslår videre at behandling med tremelimumab + durvalumab vil erstatte behandling med sorafenib for 15 pasienter årlig.

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

Beskriv kortfattet:

Voksne pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev. Disse pasientene mottar i størst grad sorafenib i første linje per i dag.

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:

Tremelimumab i kombinasjon med durvalumab har en annen bivirkningsprofil, med klinisk relevante forskjeller sammenlignet med både atezo-bev og sorafenib.
Tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (STRIDE) har i fase III studien HIMALAYA også vist klinisk signifikant mereffekt sammenlignet med sorafenib^{1, 3}.
Median totaloverlevelse (OS) for tremelimumab + durvalumab (STRIDE) var i HIMALAYA 16,43 måneder (95 % KI: 14,16 – 19,58) vs. 13,77 måneder (95 % KI: 12,25 – 16,13) for sorafenib. Etter 36 måneders oppfølging var henholdsvis 30,7 % og 20,2 % av pasientene i live³.

Relevante utfallsmål vil inkludere OS, PFS, helserelatert livskvalitet og sikkerhet.

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:

Ja. Den aktuelle metoden fikk markedsføringstillatelse 20 februar 2023¹

10. Andre kommentarer

Kilder:

1: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_no.pdf

2: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf

3: <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2100070>

4:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_030_Atezolizumab_%20Tecentriq_komb%20med%20Bevacizumab_levercellekarsinom_hurtig%20metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf

- 5: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 6: <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-indikasjon-ii>
 7: <https://nyemetoder.no/metoder/regorafenib-stivarga-indikasjon-ii>
 8: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/leverkreft-primar/>
 9: <https://www.ngicg.no/kopi-av-handlingsprogram>
 10: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Bestillerforum%2026.09.2022.%20Offentlige%20sakspapirer%20%2804.11.2022%29.pdf> fra side 149, sak 160-22

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 AstraZeneca, firma som har markedsføringstillatelse for de aktuelle legemidlene ved indikasjonen.

Bestilling nr: ID2022_115

Tittel på bestilling:

Durvalumab (Imfinzi) /tremelimumab til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom

Bakgrunn:

Det er kommet forslag (fra MT innehaver AstraZeneca) hvor det bes om at bestilt forenklet metodevurdering, spesifisert som løp B, endres til en CUA med sorafenib som komparator.

AstraZeneca foreslår at det gjøres en analyse for subpopulasjonen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan behandles med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, og som derfor behandles med sorafenib (eventuelt lenvatinib) per i dag.

Den aktuelle metoden fikk markedsføringstillatelse for aktuelt bruksområde i februar 2023 med følgende indikasjon: *Tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med durvalumab (Imfinzi) er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).*

AstraZeneca vurderer at atezolizumab -bevacizumab fremdeles vil være førstevalg i klinisk praksis, og at durvalumab-tremelimumab bør være et alternativ for pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezolizumab-bevacizumab. De har startet arbeidet med å definere en subpopulasjon av HCC-pasienter som ikke kan bruke atezolizumab -bevacizumab i 1. linje og har skissert noen start kriterier for aktuelle pasienter. Det foreslås at arbeidet med å definere relevant subgruppe kan videreføres og videreutvikles i samarbeid med medisinske fageksperter under en metodevurdering.

Durvalumab-tremelimumab kombinasjonen har fått MT for den aktuelle indikasjonen på bakgrunn av HIMALAYA studien som inkluderte pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) i 1. linje. Studien hadde flere behandlingsarmer:

- Tremelimumab (300 mg engangsdose) + durvalumab (1500 mg Q4W) (akronym STRIDE)
- Durvalumab (1500 mg Q4W)
- Sorafenib (400 mg BID)

AstraZeneca har også søkt MT for monoterapi med durvalumab innenfor samme bruksområde basert på HIMALAYA studien, og det foreligger et forslag til bestilling (ID2023_040). Foreløpig har ikke durvalumab monoterapi fått innvilget MT og bruk av durvalumab som monoterapi er ikke omtalt i innspillet fra AstraZeneca.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Generelt har pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) svært dårlig prognose og høy forekomst av komorbiditeter. Det fremheves også i tidligere innspill fra kliniker ifm. bestilling av metodevurderingen, at det er et medisinsk behov for alternative behandlinger med ulik virkningsmekanisme og bivirkningsprofil.

Legemiddelkostnader (inkl mva):

Durvalumab monoterapi er innført og inkludert i eksisterende onkologianbud ved ikke- småcellet lungekreft. Tremelimumab er ikke innført, hverken som monoterapi eller i kombinasjonsregimer.

Finansieringsordning:

Sykehus

Markedsføringstillatelse (MT):

Ja
Leveringstid: N/A

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

- Det er behov for avklaringer med fageksperter i RHF'ene bl.a av følgende:
 - Relevansen og behovet for en sammenlikning av effekt og sikkerhet av kombinasjonsregimet med durvalumab med dagens mest brukte behandling (atezolizumab-bevacizumab).
 - Hvorvidt durvalumab-tremelimumab bør være et alternativ kun for pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezolizumab-bevacizumab.
- Beslutning om hvilken type metodevurdering som skal leveres (forenklet eller CUA) bør gjøres etter dialog med fageksperter i RHF'ene.
- Hvis forslått subgruppe vurderes som relevant kan kriterier for å avgrensning etableres i samarbeid med fageksperter under arbeidet med metodevurderingen.
- Det er søkt om MT for durvalumab monoterapi (forslag ID2023_040) i samme pasientpopulasjon som for ID2022_115. Avhengig av status for MT godkjenning for monoterapi, bør det tilstrebes at monoterapi og kombinasjonsbehandling med durvalumab kan vurderes i sammenheng.

Saksnummer: 127-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Oppdrag: ID2022_148 Niraparib og abirateron (Akeega) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). Forslag om endring av oppdrag.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Følgende står i protokollen fra møtet i Bestillerforum for nye metoder 12.12.2022:
 - En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
- Firma kommer nå med et innspill hvor de foreslår at oppdraget fra 2022 gjøres om til en forenklet vurdering (løp A). Firma skriver blant annet, sitat:
 - «Janssen ønsker å endre bestillingen på ID2022_148 fra C-løp til A-løp fordi vi ikke ser det som hensiktsmessig at det vurderes kostnadseffektivitet i flere saker som er vurdert som klinisk likeverdige.»
 - «Akeega er et preparat som inneholder kombinasjonen Niraparib + abirateron. Niraparib er en PARPi som er ansett som klinisk likeverdig med Olaparib og Talazoparib, og i henhold til konkurransebestemmelsene (2307 Onkologi) er følgende kombinasjoner i anbud:
 - Olaparib + abirateron (ID2022_061)
 - Niraparib + abirateron (ID2022_148)
 - Talazoparib + enzalutamid (ID2023_078)»
 - «Legemiddelverket har 10/03/2023 mottatt dokumentasjon for et C-løp på Olaparib + abirateron (ID2022_061).»
 - «Pfizer har sendt anmodning om A-løp på ID2023_078 fordi den er i anbud med overnevnte.»
- Anmodningen for ID2023_078 Talazoparib (Talzenna) i kombinasjon med enzalutamid til behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft fra Pfizer AS er kommet inn til Nye metoder. Den er ikke behandlet i Bestillerforum ennå.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_148
Metodens tittel:	Niraparib/abirateron

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kaspar Nieland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	knieland@its.jnj.com /tlf:4070 2005

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Janssen ønsker å endre bestillingen på ID2022_148 fra C-løp til A-løp Akeega er et preparat som inneholder kombinasjonen Niraparib + abirateron. Niraparib er en PARPi som er ansett som klinisk likeverdig med Olaparib og Talazoparib, og i henhold til konkurransebestemmelsene (2307 Onkologi) er følgende kombinasjoner i anbud: • Olaparib + abirateron (ID2022_061) • Niraparib + abiraeron (ID2022_148) • Talazoparib + enzalutamid (ID2023_078) Legemiddelverket har 10/03/2023 mottatt dokumentasjon for et C-løp på Olaparib + abirateron (ID2022_061). Pfizer har sendt anmodning om A-løp på ID2023_078 fordi den er i anbud med overnevnte.

Janssen ønsker å endre bestillingen på ID2022_148 fra C-løp til A-løp fordi vi ikke ser det som hensiktsmessig at det vurderes kostnadseffektivitet i flere saker som er vurdert som klinisk likeverdige.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft

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

Beskriv kortfattet: Nei

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: ikke aktuelt

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: Ikke aktuelt

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: Har MT fra 19/4/2023

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: Ansatt hos Janssen som markedsfører Akeega

Sak 128-23 Oppdrag ID2022_125: daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom

Dato: 14.08.2023

Til: Bestillerforum for nye metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Bakgrunn

Ved Bestillerforums møte 18.10.2022 ble det besluttet at det skulle bestilles en forenklet metodevurdering av det kommende legemidlet daprodustat. Opprinnelig bestilling lød:

«En forenklet metodevurdering (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.»

Etter et innspill fra firmaet som søkte om markedsføringstillatelse for daprodustat, GSK, ble bestillingen ved Bestillerforums møte 19.06.2023 omgjort til følgende:

«Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom. Firma bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp når de får positiv opinion i EMA (det europeiske legemiddelbyrået).»

Den 22.06.2023 ble daprodustat tilkjent positiv opinion i EMA, med indikasjonen «til behandling av symptomatisk anemi assosiert med kronisk nyresykdom hos voksne som står på kronisk vedlikeholdsdialyse». Kort tid etter dette, 12.07.2023, valgte imidlertid MT-innehaver GSK å trekke MTen til daprodustat¹. Ifølge GSK var denne avgjørelsen basert på EMAs anbefaling om at preparatet kun ble godkjent til behandling av voksne som mottok dialyse, og de resulterende implikasjonene dette ville ha for selskapets strategi.

MTen til daprodustat ble trukket før vedtak fra EU-kommisjonen, dvs. at produktet ikke er lansert på markedet i Norge/EU. Produktet har dermed ikke vært rutinemessig tilgjengelig for norske pasienter, og ingen pasienter får behandling med daprodustat utenfor eventuell deltakelse i kliniske studier eller «compassionate use»-programmer.

Oppsummering/tilråding

Som følge av at MTen til daprodustat er trukket, anbefaler Sykehusinnkjøp HF at Bestillerforum avbestiller oppdrag ID2022_125 daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom.

Dersom MT-innehaver velger å lansere produktet på et senere tidspunkt, må det anmodes om bestilling av metodevurdering i henhold til gjeldende rutiner.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-jesduvroq-daprodustat_en.pdf

Saksnummer: 129-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk og sekretariatet for Nye metoder
Dato:	16.08.2023

Oppdrag 2022_004 Teduglutid (Revestive) til behandling av kort tarm-syndrom hos pasienter fra 4 måneders korrigert alder (corrected gestational age) og eldre. Nye opplysninger fra leverandør.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder ga 14.02.2022 oppdrag til Statens legemiddelverk (SLV) om å gjennomføre en kostnad-nytte vurdering (løp C). I møte til Bestillerforum 19.06.2023 ble saken drøftet igjen basert på et notat (sak 110-23) fra Statens legemiddelverk som ga opplysninger om at det var mottatt tilbakemelding fra leverandør om at de ikke planla å levere dokumentasjon til oppdraget. Med bakgrunn i dette besluttet Bestillerforum å utkvittere oppdraget med notatet og ba Sykehusinnkjøp om å utarbeide et prisnotat.

I etterkant av møtet har det blitt avdekket at leverandør har til intensjon å levere inn dokumentasjon, og SLV og Takeda (leverandør) ble enige om at leverandør kunne sende et anmodningsskjema på nytt for å opprettholde bestillingen slik den var, og det er nå gjort (se vedlegg 1). I anmodningsskjema fremgår det at leverandør planlegger å sende inn dokumentasjon til det opprinnelige oppdraget enten i desember 2023 eller i januar 2024. Markedsføringstillatelse foreligger nå.

Forslag til beslutning:

1. Basert på opplysninger fra leverandøren opprettholdes oppdraget fra 14.02.2022 om en kost-nytte vurdering (løp C).

Vedlegg 1. Anmodning_ID2022_004_ Teduglutid (Revestive)

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet **(Må krysses av):**

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk	
Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje	
Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk <i>Fyll inn der det er relevant</i>	
Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling	
Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon <i>Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen</i>	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/	
Andre relevante opplysninger?	

Saksnummer: 130-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	17.08.2023

Oppdrag; ID2020_002 og ID2021_119 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon.

Hva saken omhandler

Tidligere sendte Statens legemiddelverk (SLV) en bestilling av dokumentasjon til legemiddelfirmaene når Bestillerforum for nye metoder ga oppdrag om en metodevurdering av deres legemiddel.

Til noen oppdrag har firmaene ikke levert inn dokumentasjon, og SLV har dermed ikke kunnet påbegynne arbeidet med metodevurderingene.

Denne saken gjelder følgende oppdrag hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon:

1. Oppdrag ID2020_002, En hurtig metodevurdering med kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor, ble gitt av Bestillerforum 24.02.2020.
2. Oppdrag ID2021_119, En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose, ble gitt av Bestillerforum 25.10.2021.

SLV har sendt forespørsler til de aktuelle firmaene og spurt om når de estimerer å sende inn dokumentasjonen til metodevurderingen i oppdragene. SLV har imidlertid ikke mottatt noen konkret tidsplan for innsendelse av dokumentasjon fra firmaene.

Notater med nærmere beskrivelser av hvert oppdrag er vedlagt saken.

Forslag til beslutning for samtlige oppdrag i saken:

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sak for beslutning.

Vedlegg:

1. Oppdrag ID2020_002 avapritinib_Ayvakyt_gi_notat til B.forum-kun offentlig v.
2. Oppdrag ID2021_119_avapritinib_Ayvakyt_ma_notat til B.forum-kun offentlig v.

Saksnummer: 130-23 Vedlegg 1

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	<i>Bestillerforum RHF</i>
Fra:	<i>Statens legemiddelverk</i>
Dato:	<i>30.06.2023</i>

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag ID2020_002, En hurtig metodevurdering med kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor, ble gitt av Bestillerforum 24.02.2020.

Bakgrunn for saken

Statens legemiddelverk bestilte dokumentasjon til metodevurderinger 23.01.2020. Vi har sendt flere forespørsler til legemiddelfirma, om når de estimerer å sende inn dokumentasjon til metodevurdering for dette oppdraget. Legemiddelverket har ikke mottatt noen konkret tidsplan for innsendelse av dokumentasjon til metodevurdering fra firma i denne saken.

Informasjon om aktuelt legemiddel:

Handelsnavn	Ayvakyt
Virkestoff	Avapritinib
ATC-kode	L01EX18
Legemiddelfirma	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Godkjent indikasjon (MT)	Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST): AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon. Har i tillegg følgende indikasjon: Avansert systemisk mastocytose (AdvSM): AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling.
MT-dato	24.09.2020
MT- dato aktuell indikasjon	24.09.2020
Aktuell Indikasjon	Behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST)
Øvrige indikasjoner og status i Nye Metoder	Indikasjon II: Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose. Status: Til metodevurdering. Indikasjon III: Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose. Status: Til metodevurdering
Administrasjonsform	Tablett, filmdrasjert, 25 mg Tablett, filmdrasjert, 50 mg Tablett, filmdrasjert, 100 mg Tablett, filmdrasjert, 200 mg Tablett, filmdrasjert, 300 mg
Dosering	Den anbefalte startdosen for avapritinib for GIST er 300 mg oralt én gang daglig, på tom mage. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Pasientutvelgelse til behandling av inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon skal være basert på en validert testmetode. Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A-hemmer ikke kan unngås, må startdosen med avapritinib reduseres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang daglig.
Markedsføringsstatus	Ikke markedsført på det norske markedet
Lenke til godkjent preparatomtale	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_no.pdf
Lenke til EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf

Det foreligger aktuelle metodevurderinger fra andre land:

Sverige, (TLV): N.A.

Danmark, (Medisinrådet): N.A.

Skottland, (SMC): <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avapritinib-ayvakyt-non-sub-smc2424/>. Ikke godkjent grunnet manglende dokumentasjon fra legemiddelfirma.

England, (NICE/NHS): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta730>. NICE is unable to make a recommendation on avapritinib (Ayvakit). Blueprint Medicines will not be launching the technology in the UK and has confirmed it will withdraw its submission.

Canada, (CADTH): N.A.

Prisinformasjon: Har ikke maksimalpris i Norge.

Salg av legemiddelet

Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) viser at det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler Legemiddelverket at saken tas videre til beslutning.

Legemiddelfirma har fått dette notatet til informasjon.

Statens Legemiddelverk, 30.06.2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksnummer: 130-23 Vedlegg 2

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	<i>Bestillerforum RHF</i>
Fra:	<i>Statens legemiddelverk</i>
Dato:	<i>30.06.2023</i>

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag ID2021_119, En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose, ble gitt av Bestillerforum 25.10.2021.

Bakgrunn for saken

Statens legemiddelverk bestilte dokumentasjon til metodevurderinger 01.10.2021. Vi har sendt flere forespørsler til legemiddelfirma, om når de estimerer å sende inn dokumentasjon til metodevurdering for dette oppdraget. Legemiddelverket har ikke mottatt noen konkret tidsplan for innsendelse av dokumentasjon til metodevurdering fra firma i denne saken.

Informasjon om aktuelt legemiddel:

Handelsnavn	Ayvakyt
Virkestoff	Avapritinib
ATC-kode	L01EX18
Legemiddelfirma	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Godkjent indikasjon (MT)	Avansert systemisk mastocytose (AdvSM): AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling. Har i tillegg følgende indikasjon: Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST): AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon.
MT-dato	24.09.2020
MT- dato aktuell indikasjon	24.03.2022
Aktuell Indikasjon	Til behandling av avansert systemisk mastocytose (AdvSM) (indikasjon II)
Øvrige indikasjoner og status i Nye Metoder	Indikasjon I: Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor (GIST). Status: Til metodevurdering. Indikasjon III: Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose. Status: Til metodevurdering
Administrasjonsform	Tablett, filmdrasjert, 25 mg Tablett, filmdrasjert, 50 mg Tablett, filmdrasjert, 100 mg Tablett, filmdrasjert, 200 mg Tablett, filmdrasjert, 300 mg
Dosering	Den anbefalte startdosen for avapritinib for AdvSM er 200 mg oralt én gang daglig, på tom mage. Denne én gang daglige 200 mg dosen er også den maksimale anbefalte dosen som ikke må overskrides av pasienter med AdvSM. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Behandling med avapritinib anbefales ikke hos pasienter med blodplattetelling < 50 x 10⁹/l. Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A-hemmer ikke kan unngås, må startdosen med avapritinib reduseres fra 200 mg til 50 mg oralt én gang daglig.
Markedsføringsstatus	Ikke markedsført på det norske markedet
Lenke til godkjent preparatomtale	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_no.pdf
Lenke til EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf

Det foreligger ingen aktuelle metodevurderinger fra andre land:

Sverige, (TLV): N.A.

Danmark, (Medisinrådet): N.A.

Skottland, (SMC): N.A.

England, (NICE/NHS): N.A.

Canada, (CADTH): N.A.

Prisinformasjon: Har ikke maksimalpris i Norge.

Salg av legemiddelet

Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) viser at det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler Legemiddelverket at saken tas videre til beslutning.

Legemiddelfirma har fått dette notatet til informasjon.

Statens Legemiddelverk, 30.06.2023

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Saksnummer: 131-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Oppdrag: ID2022_131, ID2022_132 og ID2022_133 på robotassistert kirurgi.**Hva saken omhandler**

Bestillerforum for nyemetoder ga 26.09.2023 tre oppdrag om fullstendige metodevurderinger til Folkehelseinstituttet om robotassistert kirurgi ved henholdsvis prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktektomi (ID2022_133).

Folkehelseinstituttet informerer kort om status for arbeidet med oppdragene i møtet.

Saksnummer: 132-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	16.08.2023

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_025, ID2021_148, ID2021_128, ID2022_061, ID2021_136, ID2022_124, ID2022_144, ID2022_145, ID2022_146 og ID2020_044. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

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

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

ID2022_025 Maribavir (Livtency) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT)

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 14.02.2022

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

Dette ble 20.06.2023 endret til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir (Livtency) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT). Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_148 Difelikefalin (Kapruvia) til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 13.12.2021

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 20.06.2023 endret til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for difelikefalin (Kapruvia) til behandling av moderat til

alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi er indisert til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.11.2021

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 21.06.2023 endret til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi er indisert til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_061 Olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne der kjemoterapi ikke er klinisk indisert.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 23.05.2022

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 21.06.2023 endret til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC)

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.11.2021

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137 dersom dette er mulig.

Dette ble 26.06.2023 endret til

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137 dersom dette er mulig.

ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 18.10.2022

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegunigalsidase alfa til behandling av Fabrys sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 13.07.2023 endret til

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_144 Mirikizumab (Omvo) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 12.12.2022

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Dette ble 02.08.2023 endret til

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mirikizumab (Omvo) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på MR, som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, NSAIDs, og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 18.10.2022

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 02.08.2023 endret til

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller funn på magnetisk resonanstomografi (MR), som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor,

ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), og til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, konvensjonell behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 18.10.2022

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 02.08.2023 endret til

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som ikke har respondert tilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 31.08.2020

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre.

Dette ble 17.08.2023 endret til

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: **133-23**

Implementering av HTAR, tverretatlig arbeidsgruppe

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet
Dato:	10. august 2023

Hva saken omhandler i korte trekk

Forslag til mandat for en tverretatlig arbeidsgruppe som skal jobbe med implementering av EU HTA forordningen (Health Technology Assessment Regulation, HTAR) i Nye metoder. Nasjonale prosesser bør tilpasses HTAR slik at systemet er operativt fra 12. januar 2025 når forordningen blir gjeldende. Det er behov for å identifisere hvilke prosesstrinn og prosedyrer i systemet for Nye metoder som blir direkte påvirket av forordningen samt avdekke behov for nye prosedyrer som kan effektivt understøtte HTA samarbeid på europeisk nivå. Legemiddelverket (SLV) og Folkehelseinstituttet (FHI) utarbeidet i felleskap dette notatet på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder gitt i heldagsmøte i Nye metoder 5. juni 2023.

Bakgrunn for saken

EU-forordningen om europeisk samarbeid om metodevurderinger trådte i kraft i januar 2022 og blir gjeldende fra 2025. Hensikten med forordningen er å redusere duplisering av arbeid nasjonalt og effektivisere arbeidet med metodevurderinger, samt å forenkle prosessen for helseteknologiutvikleren med innsending av dokumentasjonspakken en gang på EU-nivå. Norge har i en årrekke bidratt til det frivillige europeiske HTA felleskapet som innbefatter bredt samarbeid og ressursdeling i felles metodevurdering og metodeutvikling. Nå er dette samarbeidet blitt lovfestet i Europa, og vil innlemmes i EØS avtalen. Norge blir på denne måten forpliktet til å implementere forordningen.

EU-kommisjonen har satt i gang et stort felles europeisk arbeid knyttet til implementering av forordningen. HTA Coordination Group (HTACG), etablert i juni 2022, leder det permanente samarbeidet. HTACG er en koordinerende og beslutningstakingende gruppe bestående av representanter fra alle EU/EØS-land. Mandatet og oppgaver er spesifisert i forordningen. Norge er representert med FHI, SLV og de Regionale Helseforetakene (RHF). EU kommisjonen har sekretariatrollen i HTACG.

Følgende HTACG subgrupper med nasjonale eksperter er satt opp for å operasjonalisere oppgavene definert i HTAR:

1. Joint Clinical Assessments (metodevurderinger avgrenset til relativ effekt og sikkerhet, basert på dokumentasjonspakker fra helseteknologiutviklere)

2. Joint Scientific Consultations (vitenskapelig rådgivning for produsenter før oppstarten av kliniske studier)
3. Identification of Emerging Health Technologies (horizon scanning/metodevarsling; identifisering av ny teknologi som kan være aktuell for metodevurdering)
4. Development of Methodological and Procedural Guidance (utvikling av metodologi og prosedyrer for felles europeiske metodevurderinger)

Både SLV og FHI er representert i samtlige subgrupper. HTAR omfatter legemidler og medisinsk utstyr, inkludert in vitro-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr, og HTACG har besluttet at operasjonaliseringen av regelverket skal gjøres i parallell for legemidler og medisinsk utstyr.

Dette vitenskapelige samarbeidet om felles metodevurderinger er avgrenset til vurdering av kliniske data, og en Joint Clinical Assessment (JCA) inneholder resultater for effekt og sikkerhet for en gitt metode. Den inneholder ikke fortolkning av resultater eller helseøkonomiske analyser, dette er forbeholdt nasjonal metodevurdering. JCA vil vise relativ effekt av en ny metode sammenlignet med en rekke alternative behandlinger, som er foreslått fra EU/EØS land, men det vil fortsatt kunne være behov for supplerende data i henhold til nasjonale krav. Det felles europeiske samarbeidet vil heller ikke dekke alle nasjonale behov for metodevurdering. Norge kan ha behov for metodevurderinger av metoder som ikke er valgt for JCA, krever en fullstendig metodevurdering eller ikke omfattes av HTAR.

Som grunnlag for JCA skal det utarbeides europeisk PICO(s) der det er viktig at norsk klinisk praksis vil inngå. Det vil være behov for innspill fra klinikere og pasienter på tidligere tidspunkt enn i dagens system. JCA vil inneholde betydelig mer klinisk informasjon grunnet inklusjon av flere behandlingsalternativer samtidig som det vil fortsatt være behov for å sette informasjonen i en norsk kontekst. Innen legemiddelfeltet¹ skal JCA publiseres 30 dager etter at et legemiddel har fått markedsføringstillatelse i EU og det betyr at vi får tilgang til analysen av kliniske data mye tidligere. Tidslinje for publisering av JCA for medisinsk utstyr², i forhold til CE-merking, kommer først til å bli definert innen januar 2025.

For å optimalisere bruken av JCA bør man se på tidslinjer for aktuelle metoder. Dette kan påvirke nasjonale bestillinger av helseøkonomiske analyser og andre vurderinger eller behovet av supplerende informasjon. Fra januar 2025 vil HTAR samarbeidet starte med kreftlegemidler og ATMP. For medisinsk og IVD utstyr blir det en gradvis oppstart planlagt allerede fra 2025.

Det er stort behov for informasjon om HTAR, hvordan HTAR operasjonaliseres på EU-nivå og hvordan det europeiske systemet vil bli operasjonalisert inn i Nye metoder. SLV og FHI må muligens også tilrettelegge interne prosedyrer for metoder som skal vurderes på europeisk

¹ Legemidler som dekkes av forordningen er i første omgang kreftlegemidler og ATMP, og så skaleres det gradvis opp til å dekke legemidler for nye indikasjoner.

² For medisinsk og IVD utstyr skal det dekke høy risiko utstyr som evalueres av ekspert paneler under Art. 51 MDR (EU) 2017/745 og Art. 47 IVDR (EU) 2017/746.

nivå og det er behov for å diskutere ulike scenarioer med tanke på hva er hensiktsmessig og mest effektivt.

Forslag

Vi foreslår at det nedsettes en arbeidsgruppe som kommer med forslag til tilpasninger og tilretteleggelser av prosessen i Nye metoder og nasjonale prosedyrer til HTAR. Gruppen bør bestå av representanter fra SLV, FHI og RHFene, og dekke kompetanse både innen legemidler og medisinsk utstyr. Gruppens mandat vil være å tilrettelegge for en effektiv samkjøring av HTAR inn i det Nye metoder, inkludert:

1. Utvelgelse av metoder for JCA
Utarbeide prosedyrer som kan støtte de norske representantene i HTACG når de skal gi innspill til hvilke metoder er aktuelle for JCA. Dette er spesielt relevant i medisinsk og IVD utstyr-feltet.
2. Tidslinjer
Vurdere hvordan de nasjonale tidslinjene for metodevurdering kan tilpasses til HTAR eller lage alternativt tidsløp for saker hvor det forventes JCA. Vurdere behovet for ulike tidsløp for legemidler og medisinsk og IVD utstyr.
3. Nasjonal involvering av fagpersoner
Bruk av norske fagpersoner å gi innspill til europeisk PICO – ny prosedyre med innspill tidlig i prosessen som vil sikre relevansen av JCA i norsk kontekst. Det er veldig korte tidslinjer for slike innspill, og RHFene/Nye metoder må derfor sikre at ha fagpersoner kommer på plass i tide for å gjøre dette arbeidet.
4. Nasjonal brukerinvolvering
Bruk av norske pasienter/pasientrepresentanter til å gi innspill til europeisk PICO – ny prosedyre med innspill tidlig i prosessen som vil sikre relevansen av JCA i norsk kontekst.
5. JCA som grunnlag for beslutning
Utarbeide prosedyrer og kriterier for å ta i bruk JCA som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderinger/ beslutninger. Spesifisere krav til supplerende informasjon om norske forhold i slike saker. Utarbeide rutiner for innhenting av supplerende informasjon/data/analyser fra helseteknologiutvikleren der det er nødvendig for nasjonal beslutningstaking.
6. Helseøkonomi
Utarbeide prosedyrer og kriterier for bestilling og utarbeidelse av helseøkonomiske vurderinger og evalueringer knyttet til JCA, og tidslinjer av disse.
7. Andre tilpasninger grunnet nytt regelverk
Vurdere behov for tilpasninger av praksis gjeldende habilitetskriterier, konfidensialitet av data, samarbeid med pasientorganisasjoner og helseteknologiutviklere.
8. Frivillig samarbeid (Artikkel 23 - Voluntary Cooperation)
Legge til rette for mulig samarbeid på EU-nivå for HTA som faller utenfor JCA, men av nasjonal interesse ansees som viktig.

Roller og ansvarsforhold

Definere tydelig ansvar- og rollefordeling mellom involverte etater når det gjelder HTAR-relaterte prosesser, prosedyrer og produkter.

9. Kompetansebygging/opplæring

Identifisere behov for kompetansebygging og opplæring i alle ledd. Skissere plan for opplæring og vurdere ressursbehov.

10. Kommunikasjonsplan og involvering av eksterne stakeholdere

Utarbeide plan for involvering og informering av nasjonale stakeholdere (pasientforeninger, profesjonsforeninger, industriens bransjeorganisasjoner, m.m.) i prosessen for implementering av HTAR.

Ettersom HTAR arbeidet på EU-nivå utvikler seg vil det kunne tilkomme flere oppgaver i forbindelse med implementeringen som gruppen vil involveres i.

Da samtlige punkter ovenfor må være utarbeidet og etablert før januar 2025, anbefaler vi at arbeidsgruppen etableres og setter i gang arbeidet allerede høsten 2023. Det blir viktig å se dette arbeidet opp mot annet videreutviklingsarbeid som inngår i strategien for videreutvikling av Nye metoder. Den nasjonale prosessen i Nye metoder må fungere sammenhengende og ivareta de nasjonale behovene både før, under og etter 2025. Det må drøftes hvem som skal ha ansvar for dette arbeidet og hvilke ressurser som er nødvendige til koordineringen av dette.

Saksnummer: 134-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Referat fra Heldagsmøtet i Nye metoder den 05.06.2023.

Hva saken omhandler

Det ble gjennomført et heldags fagmøte i Nye metoder 05.06.2023. Hovedtema i møtet var strategien for videreutvikling av Nye metoder. Strategien er nå publisert.

Bestillerforum for nye metoder orienteres med dette om referatet fra møtet.

Vedlegg

1. Referat fra heldagsmøte i Nye metoder 05.06.2023

Referat – Heldags fagmøte i Nye metoder 5. juni 2023

Sted: Grev Wedels plass og Teams
Tidspunkt: 05.06.2023
Deltakere: Ulrich Spreng, fagdirektør i Helse Sør-Øst (møteleder)
Björn Gustafsson, fagdirektør i Helse Midt-Norge (møteleder)
Geir Tollåli, fagdirektør i Helse Nord
Bjørn Egil Vikse, fagdirektør i Helse Vest
Hege Wang, Helsedirektoratet
Ingvild Grendstad, Helsedirektoratet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF
Runar Skarsvåg, Sykehusinnkjøp HF
Runar Aksnes Rushfeldt, Sykehusinnkjøp HF
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Anette Grøvan, Statens legemiddelverk
Einar Andreassen, Statens legemiddelverk
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Hilde Røshol, Statens legemiddelverk
Hege Bue, Statens legemiddelverk
Ida Kommandantvold, Statens legemiddelverk
Kirsti Hjelme, Statens legemiddelverk
Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
Kjetil Gundro, Folkehelseinstituttet
Jan Frich, Folkehelseinstituttet
Eva Godske Friberg, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Ida Wendelbo Ormberg, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Ingvild Klevan, Helse Midt-Norge
Ole Tjomsland, Helse Sør-Øst
Marianne Saugestad, Helse Vest
Anne Kristine Lehmann, Helse Vest
Hanne Husom Haukland, Helse Nord
Synøve Kalstad, Helse Nord
Karianne Johansen, Helse Sør-Øst
Mirjam Klingenberg, Helse Vest
Henrik Aasved, brukerrepresentant i Bestillerforum
Øystein Kydland, brukerrepresentant i Bestillerforum
Torbjørn Akersveen, brukerrepresentant i Beslutningsforum
Knut Georg Hartviksen, brukerrepresentant i Beslutningsforum
Maiken Engelstad, Helse og omsorgsdepartementet
Gloria Traina, Helse- og omsorgsdepartementet
Ellen Nilsen, Sekretariatet for nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet for nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet for nye metoder
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet for nye metoder

Referent: Sekretariatet for nye metoder

NYE METODER

Agenda:

- Strategi for Nye metoder (sak 1-23)
- Involvering av fagpersoner i prosessen for legemidler (sak 2-23)
- Tilpasninger for bedre håndtering av medisinsk utstyr og prosedyrer i Nye metoder (sak 3-23)
- Kommunikasjon i Nye metoder (sak 4-23)
- HTAR – Forberedelser i Norge (sak 5-23)

Kort oppsummering med hovedpunkter fra møtet:

Strategi for Nye metoder (sak 1-23)

Utviklingen av en strategi for Nye metoder var hovedtema i møtet. Det har vært løpende dialog med referansegruppene om strategien. Strategien har også tidligere vært tema i Bestillerforum.

Innspill til strategien som kom i møtet ble lagt inn i dokumentet og ny versjon sendes ut til deltakerne etter møtet for ytterligere innspill. Referansegruppene vil også få tilsendt det nye utkastet og er invitert til møte 8. juni.

Endelig versjon av strategien skal behandles i Beslutningsforum 19. juni og deretter oversendes departementet.

Endringer i helseforvaltningen

Kort innledning ved Martin Lerner. Det er i forbindelse med revidert nasjonalbudsjett foreslått endringer i helseforvaltningen som vil påvirke flere av aktørene i Nye metoder. Det er blant annet foreslått at Statens legemiddelverk går over til å bli *Direktoratet for medisinske produkter* fra 2024 og at oppgaver knyttet til metodevurdering av medisinsk utstyr flyttes fra Folkehelseinstituttet til det nye direktoratet. Det er i denne forbindelsen behov for avklaringer, rammer og forberedelser. Fagdirektørene vil invitere aktørene til et møte om temaet. Helse og omsorgsdepartementet har etablert et eget overføringsprosjekt og vil avklare eventuell deltakelse derfra.

Involvering av fagpersoner i prosessen for legemidler (sak 2-23)

Innledning ved Helene Örthagen og Elisabeth Bryn. I forbindelse med strategien ble det diskutert videre arbeid for involvering av fagpersoner i prosessene for legemidler. Det er en målsetning om å se overordnet og helhetlig på involveringen av fagpersoner gjennom hele prosessen for vurdering av legemidler i Nye metoder. Det må jobbes videre med dette i utviklingen av en handlingsplan for området. Videre arbeid følges opp i Bestillerforum.

Tilpasninger for bedre håndtering av medisinsk utstyr og prosedyrer i Nye metoder (sak 3-23)

Innledning ved Karianne Mollan Tvedt. I forbindelse med utviklingen av strategien, ble det diskutert mål og videre arbeid for tilpasninger for bedre håndtering av medisinsk utstyr og prosedyrer. RHF-ene har fått i oppdrag fra departementet å se på området. Det er behov for å se dette i sammenheng med nordisk og internasjonalt arbeid og med endringen i helseforvaltningen. Det må jobbes videre med dette i utviklingen av en handlingsplan for området. Saken følges opp i Bestillerforum.

NYE METODER

Kommunikasjon i Nye metoder (sak 4-23)

Mirjam Klingenberg ga en kort presentasjon om arbeidet med kommunikasjon i Nye metoder. Det ble blant annet pekt på at det er et stort informasjonsbehov og stort potensiale i å øke kunnskapen om Nye metoder.

HTAR – Forberedelser i Norge (sak 5-23)

Martin Lerner og Anette Grøvan orienterte om HTAR-forordningen.

Det skal settes ned en arbeidsgruppe for å tilpasse nasjonale prosedyrer til HTAR. SLV og FHI lager forslag til et mandat for gruppen. Saken følges opp i Bestilleforum.

Saksnummer: 135-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Referater fra møtene i Nye metoders referansegrupper den 08.06.2023.

Hva saken omhandler

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

Det ble gjennomført møter i referansegruppene 08. juni 2023. Strategien for videreutvikling av Nye metoder var hovedtema. Møtene ble ledet av fagdirektør i Helse Midt-Norge Björn Gustafsson.

Til informasjon

Bestillerforum for nye metoder orienteres om referatene fra møtene. Oversikt over referansegruppenes mandat, medlemmer og referater finnes på nyemetoder.no:

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

Saksnummer: 136-23

Eventuelt