

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels Plass 5, Oslo

Tidspunkt: Mandag 21. september kl. 13:15 - 14:30

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Håvard Loftheim
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örtthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- | | |
|------------|---|
| Sak 136-20 | Protokoll fra møte 31. august 2020. <i>Til godkjenning.</i> |
| Sak 137-20 | Introduksjon og velkomst. Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Øystein Kydland. |
| Sak 138-20 | Metodevarsel: ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 139-20 | Metodevarsel: ID2020_059 Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 140-20 | Metodevarsel: ID2020_060 Duvelisib til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og tilbakevendende eller refraktær follikulært lymfom (FL). <i>Til drøfting.</i> |

NYE METODER

Sak 141-20	Metodevarsel: ID2020_058 Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne. <i>Til drøfting.</i>
Sak 142-20	Metodevarsel: ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod. <i>Til drøfting.</i>
Sak 143-20	Metodevarsel: ID2020_057 Atezolizumab (Tecentriq) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne. <i>Til drøfting.</i>
Sak 144-20	Metodevarsel: ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor til bruk i forbindelse med oppstart og valg av legemiddelbehandling ved urotelialt karsinom. <i>Til drøfting.</i>
Sak 145-20	Oppdrag: ID2019_074. Fullstendig metodevurdering av diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling. Notat fra Folkehelseinstituttet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 146-20	Presisering av navn på metoder og oppdrag (bestilling) etter MT (legemidler): ID 2019_013, ID2019_029 og ID2019_119. Notat fra SLV og sekretariatet. <i>Til orientering.</i>
Sak 147-20	Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2016_074, ID2019_067 og ID2020_001. Notat fra sekretariatet. <i>Til orientering.</i>
Sak 148-20	Rapport - ID2019_060 Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Rapport med prisnotat vedlagt. <i>Videre prosess til drøfting.</i>
Sak 149-20	Forslag til ny produktportefølje ved Folkehelseinstituttet. Notat fra Folkehelseinstituttet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 150-20	Retningslinje for innsending av dokumentasjon medisinsk utstyr, diagnostiske metoder til Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet gjennomfører en høring. <i>Til orientering.</i>
Sak 151-20	Fullstendig metodevurdering fra FHI om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon». Høring avsluttet. <i>Videre prosess til drøfting.</i>
Sak 152-20	Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – statusrapport og notat fra sekretariatet. <i>Til orientering.</i>
Sak 153-20	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 31. august 2020

31. august 2020, 8:25 til 9:25

Helse Sør-Øst, Grev Wedels Plass 5, Oslo

Deltakere

Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Elisabeth Bryn, Asbjørn Mack, Anette Grøvan, Hanne Husom Haukland, Gunn Fredriksen, Håvard Loftheim, Michael Vester, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 115-20 Protokoll fra møte 22. juni 2020. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 22.06.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 116-20 Forslag: ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon. Til drøfting.

Metoden representerer en subgruppe som omfattes av markedsført indikasjon.

Pasientene med umutert IGHV-gen utgjør en større subgruppe og den dekkes av tidligere oppdrag; ID2016_002.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 117-20 Metodevarsel: ID2020_038 Endovaskulært forankringssystem for profylaktisk eller terapeutisk bruk ved aortaaneurismeoperasjon. Til drøfting.

Metodevarslet er basert på en EUnetHTA rapport som peker på at det er begrenset med dokumentasjon. Sykehus som vurderer å ta i bruk metoden oppfordres til å gjennomføre en mini-metodevurdering først.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 118-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_039 Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi. Til drøfting.

Legemiddelet er den første behandlingen av denne typen innenfor dette sykdomsområdet. Det er et lite pasientgrunnlag.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi.

Sak 119-20 Metodevarsel: ID2020_040 Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne. Til drøfting.

Kostbart legemiddel og liten pasientpopulasjon.

Det finnes generika og metodevurderingen skal gjennomføres på virkestoffet.

Beslutning

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

Sak 120-20 Metodevarsel: ID2020_041 Bulevirtide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom. Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bulevirtide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom.

Sak 121-20 Metodevarsel: ID2020_042 Esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon. Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon.

Sak 122-20 Metodevarsel: ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling. Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Sak 123-20 Metodevarsel: ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre. Til drøfting

Beslutning

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.

Sak 124-20 Metodevarsel: ID2020_046 Solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapne. Til drøfting.

Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2020.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi.

Sak 125-20 Metodevarsel: ID2020_047 Meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser.

Sak 126-20 Metodevarsel: ID2020_052 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos pasienter ≥12 år med pneumoni som har behov for oksygenbehandling. Til drøfting

Det primære nå er innkjøp i beredskapssammenheng på grunn av Covid-19 pandemien. Det pågår europeiske forhandlinger som Norge deltar i.

Beslutning

Sak 127-20 Metodevarsel: ID2020_055 Belantamab mafodatin (Blenrep) som monoterapi ved multipelt myelom hos voksne med minst 4 tidligere beh. og med /.../.Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for belantamab mafodatin (Blenrep) som monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 128-20 Oppdrag deles i to etter mottak av dokumentasjon. Baricitinib (Olumiant). Moderat eksem; ID2020_053, og alvorlig eksem; ID2020_007. Til orientering.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 129-20 Oppfølging: ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) i støttende behandling ved kirurgi der standard kirurgiske teknikker er utilstrekkelig for forbedring av hemostase. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

VeraSeal vil være et av flere vevslim på markedet. Produsent oppgir at produktet vil erstatte deres eget produkt Evicel som skal trekkes fra markedet.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber om at et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 130-20 Oppdrag: ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon. Notat fra Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS. Endring i ordlyd. Til drøfting.

Ordlyden i oppdraget skal justeres slik at det er i tråd med godkjent indikasjon.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanamivir (Dectova) til behandling av komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 131-20 Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID2019_044. Notat fra Sekretariatet for nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 132-20 Kategorisering av metoder i Nye metoder. Notat fra Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.

Alle metoder i Nye metoder vil bli kategorisert etter "Metodetype" og kategoriseres under et "Fagområde". Formålet med inndelingen av disse kategoriene er å muliggjøre statistikk, monitorering og gjenfinning av metoder.

Bestillerforum RHF kan komme med innspill forløpende.

Innspill i møtet på at erfaringen vil vise hvilket ord som blir mest hensiktsmessig å bruke for nåværende "Tilhørende diagnostikk". Innspill på at vi bør etterstrebe å få på plass en type inndeling for sjeldenhet etter hvert, og her er det spesielt aktuelt å samarbeide med Helsedirektoratet.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 133-20 Prosjekt verktøystøtte for Nye metoder - statusrapport. Til drøfting.

Arbeidet i prosjektet ble startet opp i mars 2020, men måtte etter kort tid settes på vent på grunn av Covid-19-pandemien.

Bestillerforum RHF mener at det er riktig at prosjektet nå startes opp igjen. Det etterstrebes å få til et normalt aktivitetsnivå på så mange områder som mulig.

Sekretariatet planlegger for en gjenoppstart og vil komme tilbake til styringsgruppen så snart det er konkret informasjon å ta stilling til. Det kan være fordelaktig å rekruttere en intern prosjektleder (fra Sykehuspartner) med mindre ressursituasjonen tilsier at det forsinkes en oppstart vesentlig.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber sekretariatet for Nye metoder om å arbeide for en gjenoppstart av prosjektet.

Sak 134 Tidspunkt for kommende Heldagsmøte i Bestillerforum RHF. Til drøfting.

Etterstreber å få til normal aktivitetsnivå på så mange områder som mulig.

Beslutning

Sekretariatet for Bestillerforum RHF planlegger et heldagsmøte i Bestillerforum RHF på senhøsten.

Sak 135-20 Eventuelt.

En sak:

1. Sekretariatet orienterer om at brukerrepresentanten etter planen kommer til å delta fra kommende møte i Bestillerforum RHF.

Saksnummer 137-20

Introduksjon og velkomst. Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Øystein Kydland.

Presentasjonsrunde.

Saksnummer 138-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Det er flere metoder med virkestoffene i Nye metoder. (Metoden med ID2018_104 har fokus på pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor, denne metoden fokuserer på pasienter uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.)
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er godkjent i USA.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie: En randomisert fase III-studie estimeres ferdig i november 2020.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Innspill fra firma; Bristol-Myers Squibb

- Det er foreslått en forenklet vurdering. Dette er et naturlig utgangspunkt for de delene av indikasjonen som overlapper med eksisterende immunterapi i dagens behandlingspraksis, enten alene eller i kombinasjon med kjemoterapi.
- Per i dag har ikke hele den aktuelle målgruppen tilbud om immunterapi i førstelinje. For denne delen av målgruppen vil sammenligning mot kjemoterapi i henhold til direkte evidens fra den kliniske studien og en vurdering av kostnadseffektivitet være relevant. Vi ber derfor om at det tas høyde for dette i bestillingen.
- Viser til handlingsprogram for lungekreft datert 30 april 2020 figur 22 som viser ulike behandlingsalternativer for ulike deler av populasjonen (avhengig av histologi og PD-L1 ekspressionsnivå blant annet). I førstelinje er det ikke alle som per i dag får tilbud om immunterapi.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Faglig innspill: Har kun kunnskap om denne metoden gjennom publisert abstrakt/presentasjon på ASCO. Det er behov for forbedret behandlingstilbud til pasientgruppen.

-Pembrolizumab-karboplatin-pemetrexed er allerede etablert og innført for ikke-plateepiteltype lungekreft. Vi venter stadig på avgjørelse for tilsvarende kombinasjon med pembrolizumab-paclitaxel-karboplatin for plateepiteltype lungekreft (ID2018_043). Her foreligger nå en betenkelig lang vurderingstid i systemet, den bør få en avgjørelse snarest. Det kan være relevant å se samlet på disse indikasjonene og metodene. Mest sentralt å få avgjørelse på kombinasjon med pembrolizumab-paclitaxel-karboplatin for plateepiteltype lungekreft snarest. Hvis ikke bør denne aktuelle forespørselen også vurderes så snart endelig publikasjon fra NCT03215706 foreligger.

Samlet vurdering/prioritering: Anbefaler å avvente resultat av ovennevnte metodevurdering (kombinasjon med pembrolizumab-paclitaxel-karboplatin for plateepiteltype lungekreft) og publikasjon.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er lite kunnskap om denne metoden i Norge i dag. Ikke godkjent behandling og det foregår ikke klinisk forskning på denne problemstillingen i rene norske forskningsprosjekt. Lungekreft er en sykdom med dårlig prognose og det er på generelt grunnlag behov for gode medisinske behandlingsmetoder for pasienter, særlig med utbredt sykdom. I så måte er det behov for denne metoden. Det foreligger preliminære data/interimanalyser av denne kombinasjonsbehandlingen som viser en viss overlevelsesgevinst sammenliknet med standard kjemoterapi. Anbefaler å avvente til endelig publiserte data foreligger. Kontrollgruppen til studien som nevnes (CheckMate 9LA) er kun kjemoterapi. Standard behandling er nedfelt i Nasjonalt handlingsprogram, og i dag brukes kombinasjonsbehandling med 2 kjemoterapi og 1 immunterapi-medikament.

Samlet vurdering/prioritering: SLVs anbefaling om en forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (sist oppdatert 30.04.2020).
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.
- Behandlingen gis uavhengig av PD-L1 eller annen biomarkør, evt på basis av PD-L1-uttrykk.
- Mest relevant komparator metode er vel ID2017_061 (pembrolizumab + kjemoterapi uavhengig av PD-L1-uttrykk for adenokarsinom, og metode) og ID2018_125 (tilsvarende for plateepitelkarsinom), og ikke ID2016_067 som er pembrolizumab monoterapi til pasienter som har PD-L1 >50%.
- Denne nye metoden har fordelen at det er kun 2 sykler kjemoterapi, mens dagens standardbehandling (ID2017-061) inkluderer 4 sykler kjemoterapi etterfulgt av cellegift i vedlikehold sammen med immunterapi (adenokarsinom), eller kun kjemoterapi foreløpig for plateepitelkarsinom, evt ID2018_125 når den forhåpentligvis blir innført.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikationsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men har blitt godkjent hos US Food and Drug Administration (FDA) i USA. (1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC11/L01XC17
Virkestoffnavn:
Ipilimumab/nivolumab
Handelsnavn:
Yervoy/Opdivo
Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Bristol-Myers Squibb
Pharma EEIG

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagfelt i MedNytt

Kreft: Luftveier

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene (2). Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør omtrent 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2018 ble 3351 nye tilfeller registrert. Median alder for lungekreft er 71 år for begge kjønn (2014-2018). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller. (3)

Omkring 7,5 % av norske pasienter med NSCLC er EGFR-positive, mens omtrent 2-5 % av pasienter med NSCLC er ALK-positive (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer som dekker indikasjonen. Anbefalt førstelinjebehandling for voksne pasienter med metastatisk NSCLC uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner er avhengig av PD-L1 uttrykk, men kan kort oppsummeres som: kombinasjonsbehandling med immunterapi (PD-1 eller PD-L1 hemmer) og kjemoterapi, immunterapi alene eller kjemoterapi alene. (4)

Virkningsmekanisme

Ipilimumab er en CTLA4-inhibitor som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller (5). Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. Nivolumab er en PD-1 hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller (6). Både ipilimumab og nivolumab er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst.

Tidligere godkjent indikasjon

Ipilimumab: som monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom over 12 år; i kombinasjon med nivolumab til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne; i kombinasjon med nivolumab til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. (7)

Nivolumab: som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne; som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon; som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft eller tidligere kjemoterapi hos voksne; som monoterapi til behandling av avansert nurecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne; i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko; som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuximabvedotin; som monoterapi til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals hos voksne med progresjon under eller etter platinabasert behandling; som monoterapi til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. (8)

Mulig indikasjon

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi til behandling av voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- ☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [Åpen, randomisert, fase III-studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med metastatisk eller tilbakevendende NSCLC uten EGFR ¹ eller ALK ² -positive mutasjoner og ECOG ³ -status ≤ 1 (Estimert n = 700)	Kombinasjoner av biologisk legemiddel og kjemoterapi: ipilimumab, nivolumab, karboplatin, paklitaksel, pemetreksed og cisplatin	Kombinasjoner av kjemoterapi: karboplatin, paklitaksel, pemetreksed og cisplatin	Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse og total responsrate (ORR)	NCT03215706 , CheckMate 9LA, (Fase III-studie)	Estimert november 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det foreligger minst én relevant metode som er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_067). - Metoden, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2015_053, ID2016_092, ID2018_006).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (http://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-in-addition-to-chemotherapy-for-treating-non-small-cell-lung-cancer-first-line/). - Det foreligger flere relevante norske metodevarsler (ID2017_061, ID2018_125, ID2019_036, ID2020_006).

¹ EGFR = epidermal growth factor receptor

² ALK = anaplastic lymphoma kinase

³ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

4. Referanser

- (1) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-and-chemotherapy-first-line-treatment-metastatic-nscl>
- (2) Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret, 2017. Hentet 05.06.2020. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_lungekreft.pdf
- (3) <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
- (4) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (utgitt 04/2020). Helsedirektoratet. Hentet 05.06.2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
- (6) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- (7) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf
- (8) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_056
Metodens tittel:	Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Einar Torkilseng
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol-Myers Squibb
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Einar.torkilseng@bms.com +47 90 87 49 49

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
I metodevarselet 1.6 «Bestillingsanbefaling» er det foreslått forenklet vurdering. Dette er et naturlig utgangspunkt for de delene av indikasjonen som overlapper med eksisterende immunterapi i dagens behandlingspraksis, enten alene eller i kombinasjon med kjemoterapi. Pr i dag har ikke hele den aktuelle målgruppen tilbud om immunterapi i førstelinje. For denne delen av målgruppen vil sammenligning mot kjemoterapi i henhold til direkte evidens fra den kliniske studien og en vurdering av kostnadseffektivitet være relevant. Vi ber derfor om at det tas høyde for dette i bestillingen.

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?

Ipilimumab og nivolumab i kombinasjon er i bruk innenfor flere indikasjoner, blant annet metastatisk nyrekreft og føflekkreft.

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

Behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.

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

Viser til handlingsprogram for lungekreft datert 30 april 2020 figur 22 som viser ulike behandlingsalternativer for ulike deler av populasjonen (avhengig av histologi og PD-L1 ekspresjonsnivå blant annet). I førstelinje er det ikke alle som pr i dag får tilbud om immunterapi.

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

Ingen innspill.

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

Ikke relevant

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

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi er for tiden til vurdering av EMA for aktuell indikasjon.

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).

Bristol-Myers Squibb markedsfører og selger Opdivo og Yervoy i det norske markedet.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_056 ID2020_045 : <i>Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kun til publisert abstrakt / presentasjon på ASCO
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, mulig
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er behov for forbedret behandlingstilbud til pasientgruppen. I øyeblikket er det et presserende problem at ID2018_043 ikke er ferdigbehandlet ennå. Se under. Prioritering av denne aktuelle metoden må vurderes i lys av dette. Konferer at man anvender både ipilimumab og nivolumab er det sannsynlig at samlet pris blir veldig mye høyere, men det er jo vanskelig å vurdere uten at pristilbud foreligger.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Så snart endelig publisering fra NCT03215706 foreligger.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	pembrolizumab-karboplatin-pemetrexed er allerede etablert og innført for ikke-plateepiteltype lungekreft vi venter stadig på avgjørelse for tilsvarende kombinasjon med pembrolizumab-paclitaxel-karboplatin for plateepiteltype lungekreft (ID2018_043). Her foreligger nå en betenkelig lang vurderingstid i systemet. Det kan være relevant å se samlet på disse indikasjonene og metodene. Jeg anser det som mest sentralt at ID2018_043 får en

	avgjørelse snarest. Hvis ikke bør denne aktuelle forespørselen også vurderes så snart endelig publikasjon foreligger.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdeling, Haukeland universitetssjukehus

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

Anbefaler å avvente resultat av ovennevnte metodevurdering og publikasjon.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_056: Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det er lite kunnskap om denne metoden i Norge i dag. Ikke godkjent behandling og det foregår ikke klinisk forskning på denne problemstillingen i rene norske forskningsprosjekt.
Er det klinisk behov for metoden?	Lungekreft er en sykdom med dårlig prognose og det er på generelt grunnlag behov for gode medisinske behandlingsmetoder for pasienter, særlig med utbredt sykdom. I så måte er det behov for denne metoden.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen med spesifikk denne kombinasjonsbehandlingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det foreligger preliminære data/interimanalyser av denne kombinasjonsbehandlingen som viser en viss overlevelsesgevinst sammenliknet med standard kjemoterapi. Anbefaler å avvente til endelig publiserte data foreligger.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Se over
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Standard behandling er i dag nedfelt i «Nasjonalt handlingsprogram for utredning og behandling av lungekreft», og etablert behandling i dette tilfellet vil være en kombinasjon av kjemoterapi (to typer) og immunterapi (ett medikament, pembrolizumab).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kontrollgruppen til studien som nevnes (CheckMate 9LA) er kun kjemoterapi. I dag brukes kombinasjonsbehandling med 2 kjemoterapi og 1 immunterapi-medikament.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sveinung Sørhaug	Avd.sjef, overlege	St. Olavs Hospital, lungemed.avd.

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

SLVs anbefaling om en forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_056

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (sist oppdatert 30.04.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Innspill fra fagmiljøet:

Dette er en svært relevant metode som bør prioriteres (selv om den ikke er endelig publisert). Det store usikkerhetsmomentet som det ikke foreligger data omkring er kost/nytte av denne sammenlignet med dagens standardbehandling - det er ikke gjort direkte sammenlignende studier mellom 9LA og KN189/KN407.

Et par kommentarer:

Pkt 1.1 (og pkt 3.2, første boks andre strek)- strengt tatt er vel ikke dette en indikasjonsutvidelse, da kombinasjonen med kjemoterapi ikke har indikasjon ved noen annen diagnose.

Pkt 2, siste del - metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (dette er ikke krysset av) - behandlingen gis uavhengig av PD-L1 eller annen biomarkør, evt på basis av PD-L1-uttrykk (som det allerede testes for -men her mindre relevant fordi PD-L1-uttrykket ikke ser ut til å predikere prognose).

Pkt 3.2. Mest relevant komparatormetode er vel ID2017_061 (pembrolizumab + kjemoterapi uavhengig av PD-L1-uttrykk for adenokarsinom, og metode) og ID2018_125 (tilsvarende for plateepitelkarsinom), og ikke ID2016_067 som er pembrolizumab monoterapi til pasienter som har PD-L1 >50%. Denne nye metoden har fordelen at det er kun 2 sykler kjemoterapi, mens dagens standardbehandling (ID2017-061) inkluderer 4 sykler kjemoterapi etterfulgt av cellegift i vedlikehold sammen med immunterapi (adenokarsinom), eller kun kjemoterapi foreløpig for plateepitelkarsinom, evt ID2018_125 når den forhåpentligvis blir innført.

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ble overført fra folketrygden

Saksnummer 139-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_059 Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA.
- Tilkjent orphan drug designation
- Mellom 50-100 tilfeller av gallegangskreft oppdages i Norge hvert år; median alder 72 år
- Pemigatinib virker ved å blokkere reseptorer som kalles fibroblast growth receptors (FGFR).
- FGFR finnes i flere kreftceller og spiller en rolle i vekst og spredning av disse.
- Ved at Pemigatinib blokkerer FGFR forventes det at vekst og spredning av tumor reduseres.
- Pågår en åpen, randomisert fase III studie. Estimert avsluttet oktober 2023
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (kostnad-nytte vurdering).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

Samlet vurdering / prioritering: SLVs anbefaling om hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen: Nytt peroralt legemiddel. Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.10.2020

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft.			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i EU men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: L01XE Virkestoffnavn: pemigatinib (orphan status) Legemiddelform: oral administrasjon MT-søker/innehaver: Incyte Biosciences Distribution (1, 2)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreft; Mage og tarm
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gallegangskreft (kolangiokarsinom) er betegnelsen på kreft i gallegangene, som går fra leveren og ut i tolvfingertarmen (duodenum). Stille ikterus (gulfarging av huden uten andre symptomer) er en vanlig presentasjon av gallegangskreft. Eventuelt kan dette ledsages av påvirket allmenntilstand. Det er ofte fravær av smerter, dette ses eventuelt ved fremskredet stadium. En viktig risikofaktor er primær skleroserende cholangitt, 10-20 % av pasientene med sykdommen vil utvikle gallegangskreft. Når det gjelder lokalavansert og metastatisk gallegangskreft sprer denne krefttypen seg lokalt inn i galleblæreveggen, langs nerver og blodkar og til lymfeknuter. Fjernspredning skjer oftest til lever, øvre del av bukhulen og lymfeknuter langs hovedpulsåren (4).

Mellom 50 og 100 tilfeller av gallegangskreft oppdages i Norge hvert år, og median alder er 72 år (5).

Dagens behandling

Ved begrunnet mistanke om kreft i galleveiene henvises pasienten til pakkeforløp for galleveiskreft. Det finnes ikke et nasjonalt handlingsprogram for pasienter med galleveiskreft, og de medisinske anbefalingene bygger blant annet på britiske guidelines og føringer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (5,6).

Der det vurderes at tumor er resektabel (kan fjernes) henvises pasienten til potensiell kurativ reseksjon. Pasienter med lokalavansert eller disseminert sykdom, med god allmenntilstand (ECOG 0-2), henvises til «downstaging» med kjemoterapi (for å kunne gjøre tumor resektabel), eller til palliativ kjemoterapi. Ved dårlig allmenntilstand (ECOG 3-4) vil pasienten behandles symptomatisk (6).

Kombinasjonskjemoterapi anses som standard behandling ved lokalavansert eller metastatisk sykdom. Det er flere aktuelle kjemoterapiregimer, inkludert Gemcitabine-Oxaplatin, Gemcitabine-Cisplatin og Gemcitabine-Capecitabine (5).

Virkningsmekanisme	Pemigatinib virker ved å blokkere reseptorer som kalles fibroblast growth factor receptors (FGFR). FGFR finnes i flere kreftceller og spiller en rolle i vekst og spredning av disse. Ved at pemigatinib blokkerer FGFR forventes det at vekst og spredning av tumor reduseres (7).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [Åpen, randomisert fase 3-studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
(Estimert n=432) Voksne pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet cholangiokarsinom som tidligere er ubehandlet og ansett som ikke-resektabelt og/eller metastatisk. Dokumentert FGFR2-rearrangering.	Pemigatinib peroralt én gang daglig	Gemcitabine (1000 mg/m ²) + Cisplatin (25 mg/m ²) som i.v. infusjon på dag 1 og 8 i hver 3-ukers syklus i opptil 8 sykluser.	Primære utfallsmål: Progression free survival (PFS) (progresjonsfri overlevelse) Viktigste sekundære utfallsmål: Overall survival (OS) (total overlevelse)	NCT03656536 , fase 3	Pågår, estimert avslutningsmåned- og år: oktober 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante norske eller internasjonale metodevurderinger identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante norske eller internasjonale systematiske oversikter identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 28-30 april 2020, European Medicines Agency. [oppdatert 29. april 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-30-april-2020-meeting_en.pdf
- (2) Pemazyre · Intrahepatic bile duct cancer (cholangiocarcinoma) with fibroblast growth factor receptor rearrangements. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 23. april 2020; lest 15. mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pemigatinib/>
- (3) Public summary of opinion on orphan designation, European Medicines Agency. [oppdatert 22. november 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2066-public-summary-opinion-orphan-designation-pemigatinib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf
- (4) Kreft i galleganger-/blære, Oncolex – onkologisk oppslagsverk [oppdatert 20. oktober 2014]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Galle>
- (5) Kolangiokarsinomer, Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) [oppdatert november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://ngicg.no/uploads/bhnXVpPA/NGICG-HPBretningslinjerKolangiokarsinomerfebruar2020V12.pdf>
- (6) Galleveiskreft: pakkeforløp, Helsedirektoratet [oppdatert 28. februar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/galleveiskreft>
- (7) Pemigatinib for locally advanced or metastatic, relapsed or refractory cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement, NIHR Innovation Observatory [oppdatert desember 2019]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/pemigatinib-for-locally-advanced-or-metastatic-relapsed-or-refractory-cholangiocarcinoma-with-fgfr2-fusion-or-rearrangement/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_059

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt peroralt legemiddel

Saksnummer 140-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_060 Duvelisib for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og tilbakevendende eller refraktær follikulært lymfom (FL). (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU men er under vurdering hos EMA. Metoden fikk MT i USA i september 2018.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Duvelisib er en fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) hemmer.
- PI3K-hemmere er sentrale for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg.
- Administreres peroralt som tablett.
- Foreligger en fase II-studie og tre fase III-studier. Resultater foreligger fra tre av studiene
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (kostnad-nytte vurdering).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:
Ingen innspill.

Helse Nord RHF:
Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:
Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Hurtig metodevurdering er mitt forslag også! Enig med SLV. Kjenner ikke veldig godt duvelisib, men idelalisib.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer og nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne Lymfomer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

I metodevarselet er det kun henvist til handlingsprogram for maligne lymfomer. Når det gjelder KLL er det retningslinjer for dette i det nasjonale handlingsprogrammet for Maligne blodsykdommer. Sist oppdatert 27 mai 2020.

Finansieringsdivisjonen: Nytt peroralt legemiddel. Finansieringsansvar hos RHF-ene fra 01.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Duvelisib for treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) and relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i sept. 2018 [1]. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) [2].			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: L01X X Virkestoffnavn: duvelisib Handelsnavn: NA Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Verastem Europe GmbH [2]	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreft; Blod
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar: -		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: -	
		☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og follikulært lymfom (FL) er forskjellige typer av non-Hodgkins B-celle lymfomer. Non-Hodgkins lymfom er en kreftform som oppstår i lymfocytene (en type hvite blodceller). Primærtypen av non-Hodgkins lymfom klassifiseres i forhold til hvilken lymfocyttype som er rammet: B-celle lymfom, som er vanligst, og T-celle lymfom. Kreft i lymfocytene forstyrrer den normale immunresponsen og gjør at kroppen ikke kan bekjempe infeksjoner, forårsaket av bakterier, virus og andre sykdomsfremkallende agens [6].

KLL gir sjelden symptomer i tidlig fase. Selv etter diagnose kan den som blir rammet være helt uten symptomer i flere år. Hvert år får rundt 170-200 mennesker i Norge diagnosen KLL ifølge Helsedirektoratet. Ifølge blodkreftforeningen ligger dette tallet rundt 340 mennesker. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 72 år. Kjønnfordeling er 2:1 (menn:kvinner) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen [3] [4].

SLL er langt sjeldnere enn KLL. Diagnosen stilles ved lymfeknutebiopsi. SLL og KLL er ulike kliniske presentasjoner av samme sykdom. Sykdommen kan vise et svært heterogent forløp. Noen pasienter rammes av en svært aggressiv sykdom som fører til død i løpet av 2–3 år, mens andre pasienter blir aldri behandlingstrengende, og dør ikke av sykdommen [5].

FL kan være både indolent (grad 1, 2 og 3A) og aggressivt (grad 3B). Som regel er det biopsi av forstørrede lymfeknuter som leder til diagnosen, pasientene er ellers oftest symptomfrie. Det registreres årlig 250 nye tilfeller med FL i Norge. Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år, og median levetid er over 15 år fra diagnosetidspunkt [7].

Dagens behandling

Ved diagnose er flertallet av pasientene symptomfrie og trenger ikke behandling. Pasienter uten symptomer følges opp og begynner med behandling når de får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første- og senere linjer. Hva slags type kjemoimmunterapi man får avhenger av alder, hvilken behandlingslinje man er i og hvilket stadium man er i sykdommen. Noen av de aktuelle kjemoimmunterapiene er fludarabin, cyklofosamid, bendamustin og klorambucil. Signalveishemmere som ibrutinib og venetoklaks blir også brukt. Allogen stamcelletransplantasjon kan være kurativt, men vurderes først og fremst hos yngre pasienter. De fleste pasientene relapserer etter initiell respons, og tilbys deretter flere terapilinjier etter opplevd respons og relaps. Duvelisib er en fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) hemmer som idelalisib. Idelalisib er godkjent til behandling av FL som er refraktært mot dagens standardbehandling, og i kombinasjon med rituksimab til behandling av pasienter med KLL som har fått minst én behandling tidligere, eller som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019 [7].

Virkningsmekanisme	Duvelisib hemmer fosfatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K δ) og -gamma (PI3K γ). PI3K-hemmere er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg. Duvelisib gis peroralt som tablett [2] [8].
Tidligere godkjent indikasjon	Nei, nytt virkestoff.
Mulig indikasjon	Treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) and relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (RCTer og en studie uten kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (>18 år) med KLL eller SLL (N=319)	Duvelisib	Ofatumumab	<u>Primært:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære:</u> totalrespons (ORR), antall pasienter med hematologiske forbedringer, totaloverlevelse (OS), sikkerhet, ++	NCT02004522 Åpen fase III studie	Resultater foreligger
Voksne pasienter (>18 år) med indolent NHL (FL, SLL og MZL) (N=129)	Duvelisib	-	<u>Primært:</u> ORR <u>Sekundære:</u> sikkerhet, varighet av respons, PFS, OS, ++	NCT01882803 Åpen fase II studie	Resultater foreligger
Voksne pasienter (>18 år) med CD20+ FL (grad 1, 2 eller 3a) (N=13)	Duvelisib + rituximab	Placebo + rituximab	<u>Primært:</u> PFS <u>Sekundært:</u> ORR	NCT02204982 Fase III studie	Resultater foreligger, men ikke for det primære utfallsmålet (studien ble avsluttet)
Voksne pasienter (>18 år) med KLL eller SLL som har deltatt i NCT02004522 studien (over) og har opplevd sykdomsprogresjon	Duvelisib	Ofatumumab	<u>Primært:</u> ORR <u>Sekundære:</u> sikkerhet, varighet av respons, PFS	NCT02049515 Åpen fase III studie (extension study)	Estimert fullføringsdato er juli 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	For indikasjonen KLL og SLL (når det gjelder refraktær sykdom) er ingen relevante metodevurderinger blitt identifisert. For indikasjonen FL (refraktær sykdom) har 2 bestillinger blitt identifisert; idelalisib (ID2014 020), og obinutuzumab (ID2016 013).
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst to relevante metodevarsler [9] [10].

4. Referanser

- [1] Duvelisib for adult patients with relapsed or refractory CLL or SLL. FDA. [oppdatert 24 september 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/duvelisib-copiktra-verastem-inc-adult-patients-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>
- [2] Duvelisib. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 27 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/duvelisib/#new-medicines>
- [3] Til deg som har kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Informasjon om årsaker, symptomer og behandling. Blodkreftforeningen. [oppdatert 17 desember 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.blodkreftforeningen.no/wp-content/uploads/2019/12/KLL-brosjyre-nett.pdf>
- [4] Introduksjon til pakkeforløp for kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Helsedirektoratet. [oppdatert 29 mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi>
- [5] Småcellet lymfocytært lymfom/kronisk lymfatisk leukemi. Oncolex. [oppdatert 12 mars 2012]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Småcellet-lymfocytart>
- [6] Non-Hodgkins lymfom – animasjon. NHI.no. [oppdatert 17 oktober 2018]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/animasjoner/blod-og-lymfe/non-hodgkins-lymfom/>
- [7] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747. Helsedirektoratet. [oppdatert 09 januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- [8] Preparatomtale Zydelig. EMA. [hentet 25 mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_no.pdf
- [9] Duvelisib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia – second and subsequent line. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. [oppdatert april 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Duvelisib-relapsed-CLL-April-2016.pdf>
- [10] Duvelisib for relapsed follicular lymphoma – second line and beyond. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. [oppdatert april 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Duvelisib-relapsed-follicular-lymphoma-April-2016.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06..2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_060 Duvelisib til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og tilbakevendende eller refraktær follikulært lymfom (FL)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Hurtig metodevurdering er mitt forslag også! Enig med SLV Kjenner ikke veldig godt duvelisib, men idelalisib.

Avsender av faglig innspill:

Navn			Stilling
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef Medisinsk klinikk	St.Olavs hospital	

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

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_060

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer
og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne Lymfomer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

I metodevarselet er det kun henvist til handlingsprogram for maligne lymfomer. Når det gjelder KLL er det retningslinjer for dette i det nasjonale handlingsprogrammet for Maligne blodsykdommer. Sist oppdatert 27 mai 2020

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt peroralt legemiddel

Saksnummer 141-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_058 Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne. (Metodevarsel)

Innledning:

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om test som er relevant for valg av oppstart av legemiddelbehandlingen. Dette varsel skal sees i sammenheng med [ID2020_048](#) *Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod.*

Bestillerforum RHF har det siste året gitt flere oppdrag om metodevurdering av legemidler som inkluderer en metodevurdering av relevant test.

Basert på erfaringer fra disse er det behov for noen prinsipielle avklaringer av nivå og omfang i utforming av metodevarsler og oppdrag på området, blant annet for å sikre relevansen av leverte metodevurderinger for fremtidige beslutninger.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Hemofili er en blødersykdom som er arvelig, medfødt og livslang, og skyldes en defekt i blodlevringsmekanismen.
- Årsaken til sykdommen er en feil i faktor VIII-genet som fører til redusert eller manglende aktivitet i faktor VIII i blodet.
- Anslås at hemofili A rammer 1:4000 til 1:5000 fødte gutter på verdensbasis.
- Dagens behandling består av intravenøs tilførsel av blodlevringsfaktor VIII.
- Den nye metoden er en genterapi, og en engangsbehandling, som kan modifisere genene hos personer med funksjonelt uttrykk av hemofili A, slik at blodkoagulerende proteiner produseres hos pasienten selv.
- For å vite hvilke pasienter som ikke er aktuelle for metoden, må man teste hvem som har antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod. Det medfører bruk av nye tester som ikke allerede er i bruk ved dagens behandling – se metodevarsel ID2020_048.
- Identifisert en enarmet studie i fase III og en enarmet studie i fase I/II. Begge med primærkutt i 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Ny metode som det er klinisk behov for. Bør prioriteres for nasjonal metodevurdering. Etablerte alternativer er Rekombinant Faktor VIII, flere produkter.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill (innspillet er gitt samlet til dette legemidlet og diagnostisk test (ID2020_048)):

Effektiv genterapi for hemofili er ønskelig hos pasienter med lave faktornivåer. Dette er en test for å påvise hvilke pasienter som ikke skal få behandlingen. Er genterapien godkjent av Beslutningsforum så må også diagnostikken på plass. Støtter opp om et innspill fra Pål Andre Holme på OUS Inst. for sjeldne lidelser: *«Dette bør absolutt gjøres og er helt avgjørende for fremtidig (kommersiell) genterapi -som kommer -selv om beslutningsforum nylig sa nei til en søknad».*

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjeselekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering. Metodevurderingen må ta hensyn til test som påkreves for å selektere pasienter. *Se innspill fra Hdir under sak 142-20 ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod.*

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Valoctocogen roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: B02 (ANTIHEMORRHAGICS) Virkestoffnavn: Valoctocogen roxaparvovec Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Intravenøs infusjon MT-søker/innehaver: BioMarin International Limited	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☒ Annet: <i>Genterapi</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blodsykdommer
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: Vil medføre bruk av ny test (companion diagnostics). Genterapi; regulert som genterapi iht. bioteknologiloven.	
☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Annet			

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofili er en blødersykdom som er arvelig, medfødt og livslang. Sykdommen skyldes en defekt i blodlevringsmekanismen. Årsaken til hemofili A er en feil i faktor VIII-genet som fører til redusert eller manglende aktivitet av faktor VIII i blodet. Hemofili deles inn i tre alvorlighetsgrader. Pasienter som har mindre enn 1 % av normal faktoraktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad, denne alvorlighetsgraden forekommer hyppigst. Ved alvorlig hemofili A ser man hyppige spontane blødninger, bl.a. i muskler, ledd og indre organer inkludert hjerne, noe som kan øke risiko for død (2, 3).

Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. Hemofili arves ved vikende kjønnsbundet arv. Det vil si at bare gutter kan være syke. Kvinner kan bringe arven videre, være arvebærere, uten selv å være syke. Sykdommen hos gutter er til stede allerede fra fødselen. Ofte kan man ikke finne tilfeller av hemofili bakover i slekten, man regner da med at det foreligger en nyoppstått skade av arvematerialet, en mutasjon. Diagnosen stilles i dag ved en blodprøve, en blodlevringstest. Av de to vanlig brukte blodlevringstestene i Norge vil APTT (tidligere Cephatest) være forhøyet og INR normal. Den endelige diagnosen stilles ved måling av faktor VIII-aktivitet i blodet. Dette gjøres ved de fleste sykehuslaboratorier i Norge (2).

Det anslås at hemofili A rammer 1:4,000 til 1: 5,000 fødte gutter på verdens basis (1).

Dagens behandling

Behandlingen består først og fremst i intravenøs tilførsel av blodlevringsfaktor VIII. Derved vil det dannes et koagel som stanser blødningen. Senter for sjeldne diagnoser, tilknyttet Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, gir informasjon og veiledning til personer med blødersykdom, deres familie og deres behandlere (2).

Virkningsmekanisme	Den nye metoden er en genterapi som kan modifisere genene hos personer med funksjonelt uttrykk av hemofili A, slik at blodkoagulerende proteiner produseres hos pasienten selv. Metoden er en engangsbehandling (3). Denne nye metoden medfører bruk av en ny test som <i>ikke</i> allerede er i bruk ved dagens behandling.
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	Valoctocogen roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne (menn)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: FHI utarbeider eget varsel for diagnostisk metode.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne menn ≥ 18 år med alvorlig hemofili A (n=134)	Valoctocogen roxaparvovec 6E13 vg/kg dose som engangsbehandling	N/A	Endring i median faktor VIII aktivitet (tidsramme 52 uker).	NCT03370913 (BMN 270-301) Enarmet studie i fase III	Primærkutt 2022
Voksne menn ≥ 18 år med alvorlig hemofili A (n=15)	Valoctocogen roxaparvovec 6E13 vg/kg dose (n=7) eller 4E13 vg/kg dose (n=6) som engangsbehandling	N/A	Dosefinnende studie. 5 års sikkerhetsdata.	NCT02576795 (BMN 270-201) (se kilde 4 og 5) Enarmet studie i fase I/II	Primærkutt 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen andre metodevurderinger for genterapi ved hemofili A er identifisert i Norge
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (3)
Metodevarsel	Det foreligger flere relevante metodevarsler for andre metoder enn genterapi i Norge: ID2016_035 Octocog alfa (Iblias; Kovaltry) ID2016_036 Susoctocog alfa (Obizur) ID2016_052 Lonoktokog alfa (Afstyla) ID2016_090 Ruriococog alfa pegol (Adynovate) ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra) ID2018_020 Damoctocog alfa pegol (Jivi) ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) - Indikasjon II ID2018_098 Turoctokog alfa pegol (Esperoct)

4. Referanser

- 1: Valoctocogen roxaparvovec [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, SPS. [oppdatert 1. mai 2020; lest 15. mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/valoctocogene-roxaparvovec/>
- 2: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20alvorlig%20grad/8549>
- 3: [Valoctocogene Roxaparvovec for Severe Haemophilia A](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIOID 20417.
- 4: Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, Laffan M, Russell CB, Li M, Pierce GF, Wong WY. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):29-40. doi: 10.1056/NEJMoa1908490.
- 5: Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2519-2530. doi: 10.1056/NEJMoa1708483. Epub 2017 Dec 9.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_058: Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	I.a., ny metode
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen praktisk erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Rekombinant Faktor VIII, flere produkter
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aymen Bushra Ahmed	Seksjonsoverlege Seksjon for blodsjukdommar	Haukeland Universitetssykehus

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

Metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod Metode ID2020_058 Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Effektiv genterapi for hemofili er jo svært ønskelig hos pas med lave faktornivåer. Dette er en test for å påvise hvilke pas som ikke skal få behandlingen. Er genterapien godkjent av Beslutningsforum så må også diagnostikken på plass. Beste innspill får man fra Pål Andre Holme på OUS Inst for sjeldne lidelser. Han sier følgende: <i>Dette bør absolutt gjøres og er helt avgjørende for fremtidig (kommersiel) genterapi -som kommer - selv om beslutningsforum nylig sa nei til en søknad.</i> Pål André Holme, MD, PhD

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef Medisinsk klinikk	St.Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_058

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Metodevurderingen må ta hensyn til test som påkreves for å selekttere pasienter. Se innspill på sak 48.

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, 1.20.2020 NEI ☐

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

Saksnummer 142-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod (Metodevarsel)

Innledning:

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om et legemiddel der oppstart av legemiddelbehandlingen avhenger av resultatet av denne testen. Dette varselet skal sees i sammenheng med [ID2020_058](#) *Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne*.

Bestillerforum RHF har det siste året gitt flere oppdrag om metodevurdering av legemidler som inkluderer en metodevurdering av relevant test.

Basert på erfaringer fra disse er det behov for noen prinsipielle avklaringer av nivå og omfang i utforming av metodevarsler og oppdrag på området, blant annet for å sikre relevansen av leverte metodevurderinger for fremtidige beslutninger.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omhandler diagnostisk(e) test(er) for å påvise nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) som er virusvektor i genterapilegemidlet Valoctocogene roxaparvovec (se metodevarsel for legemidlet ID2020_058).
- Genterapilegemidlet er til behandling av alvorlig hemofili A (mangel på faktor VIII), og består av funksjonell kopi av F8-genet (ansvarlig for produksjon av faktor VIII) i en AAV5 vektor.
- Dersom pasienter har antistoffer mot AAV5 vil virusvektoren bli angrepet av immunforsvaret og gensekvensen blir ikke tatt opp i cellene.
- Testresultatet vil før en evt. oppstart med behandling av legemidlet kunne identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis ikke vil få effekt av genterapien.
- Companion diagnostic er ikke markedsført per dags dato, men det er søkt FDA om «premarket approval».
- Det finnes testkit på markedet, men disse er kun til bruk i forskning og ikke til diagnostisk bruk.
- Plasmaet blir analysert ved elektrokjemiluminescens.
- I Norge var det i 2014 mellom 400-500 personer med hemofili A eller B.
- FHI har identifisert én primærstudie fra 2017 som beskriver ulike metoder for å måle seroprevalens av eksisterende immunitet for AAV5. To studier har benyttet tilsvarende analysemetode for å undersøke AAV5-immunitet.
- FHI kommenterer at da testen ikke er markedsført og det ikke er identifisert litteratur spesifikt for effekt av testene, anser de det som lite hensiktsmessig å gjøre ytterligere arbeid før det foreligger relevante data.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og testen følger nytt behandlingsprinsipp. Metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering og det er tilstrekkelig publisert kunnskap til å gjøre en metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill (innspillet er gitt samlet til legemidlet og diagnostisk test): Effektiv genterapi for hemofili er ønskelig hos pasienter med lave faktornivåer. Dette er en test for å påvise hvilke pasienter som ikke skal få behandlingen. Er genterapien godkjent av Beslutningsforum så må også diagnostikken på plass. Støtter opp om et innspill fra Pål Andre Holme på OUS Inst. for sjeldne lidelser: «*Dette bør absolutt gjøres og er helt avgjørende for fremtidig (kommersiell) genterapi -som kommer -selv om beslutningsforum nylig sa nei til en søknad*».

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Generelt mener Helsedirektoratet at det bør tas hensyn til effekt og kostnad av tester når legemidler som krever en initial test skal vurderes. Dette gjelder også denne saken. Vi mener også det er uheldig å låse ett legemiddel til en spesiell test. Flere tester kan være aktuelle, og disse bør vurderes opp mot denne aktuelle testen ut fra bestemte kvalitetskrav (spesifisitet, sensitivitet osv.). Vi ønsker en diskusjon i møtet før vi lander hvilke type metodevurdering som bør bestilles.

I metodevarselet står det at det aktuelle testkittet ikke har CE merking, men kun skal brukes til forskning. Dette gjelder også annet type medisinsk utstyr som likevel brukes til klinisk genetisk diagnostikk (<https://www.illumina.com/>)

Finansieringsdivisjonen: Kostnader til test må sees i sammenheng med vurdering av legemidlet ID2020_058 Valoctogene roxaparvovec.

Metodevarsel - companion diagnostics

1. Status og oppsummering

ID2020_048 Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

1.1 Oppsummering

«Companion diagnostic» test for nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) som er virusvektor i genterapilegemidlet valoctocogene roxaparvovec (funksjonell kopi av F8-genet) til behandling av hemofili A. Status: søkt FDA om «premarket approval». Testen er ikke markedsført per dags dato. Det er ikke identifisert litteratur som beskriver effektdata av testassayet.

Populasjon: Personer med hemofili A som skal behandles med Valoctocogene roxaparvovec

Komparator:

Intervensjon: Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)

Utfall:

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☒ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☐ CE-merking
Kommentar: Søknad om «premarket approval» er sendt til FDA, (trolig) i starten av 2020.

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Blod
2: Sjeldne diagnoser

1.6 Status for bruk

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

Kommentar: Ikke markedsført per dags dato

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☐ Annen metodevurdering
☐ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☐ Formidling
☒ Annet: vente til det foreligger data

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☐ Effekt ☐ Etikk
☐ Sikkerhet ☐ Jus
☐ Helseøkonomi ☐ Annet:
☐ Organisatorisk

Kommentar: Da testen ikke er markedsført og vi ikke har lyktes å identifisere litteratur spesifikk for effekt av testen, anser FHI det som lite hensiktsmessig å gjøre ytterligere arbeid før det foreligger relevante data.

2. Punktoppsummering

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

2.1 Om metoden

- Test for å påvise nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)
- Benyttes som companion diagnostic for å identifisere pasienter med hemofili A som egner seg for genterapi med valoctocogene roxaparvovec (funksjonell kopi av F8-genet i en AAV5 vektor)
- ARUP Laboratories har søkt FDA om «premarket approval»
- Testen er ikke markedsført per dags dato
- Det finnes testkit på markedet, med disse er kun til bruk i forskning, ikke til diagnostisk bruk

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- En primærstudie fra 2017 beskriver ulike metoder å måle seroprevalens av eksisterende immunitet for AAV5
- To studier har benyttet tilsvarende analysemetode for å undersøke AAV5-immunitet
- Ingen systematiske oversikter eller metodevurderinger er identifisert
- Ingen metodevarsler er identifisert

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Man bør vente til det foreligger relevante data før det gjøres ytterligere arbeid med hensyn på denne testen

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

Generisk navn	Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)
Produktnavn	Ukjent
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	I følge en pressemelding fra 20.02.2020 har ARUP Laboratories (i samarbeid med BioMarin) søkt FDA om «premarket approval» for et test assay for nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) (1). Denne testen skal inngå som companion diagnostics til legemidlet valoctocogene roxaparvovec, som er under vurdering for markedsføringstillatelse i USA og Europa. Per i dag finnes det testkit for AAV5-antistoffer, men disse er <u>kun til forskning</u> og ikke for diagnostisk bruk (2). Testen virker å basere seg på en enkel blodprøve, der plasmaet blir analysert ved elektrokjemiluminescens (3;4).
Potensiell nytte	Valoctocogene roxaparvovec er et genterapeutisk legemiddel, bestående av en funksjonell kopi av F8-genet (ansvarlig for produksjon av faktor VIII) i en AAV5 vektor (5). Dersom pasienter har antistoffer mot AAV5 vil virusvektoren bli angrepet av immunforsvaret og gensekvensen blir ikke tatt opp i cellene. Ved å teste pasientene før eventuell oppstart av behandling kan man identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis ikke vil få effekt av genterapien.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ukjent
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Hemofili A er en genetisk sykdom med variasjon i F8-genet på X-kromosomet som gir mangel på faktor VIII i koagulasjonssystemet (6;7). Dette medfører at blodet har redusert evne til å koagulere (6;7). Sykdommen inndeles etter alvorlighetsgrad basert på graden av funksjonssvikt i koagulasjonsfaktor (6;7). Mild sykdom: 5-40% av normal faktoraktivitet, moderat sykdom: 1-5% av normal faktoraktivitet, og alvorlig sykdom: <1% av normal faktoraktivitet (7). De kliniske symptomene avhenger av alvorlighetsgraden, da faktoraktivitet korrelerer med graden av blødning (7). Ved alvorlig sykdom kan det oppstå spontane blødninger, gjerne rundt vekt bærende ledd og muskler, opptil flere ganger i uken (6). Konsekvensen ved slike blødninger er leddstivhet, muskelkontraktur, feilstilling, og muskelsvinn (6). Ekstra fryktet er blødning i indre organer eller i sentralnervesystemet (6). Ved mild sykdom oppstår blødninger som regel først ved skade/traume (7). Ettersom hemofili er en recessiv, X-bundet sykdom, vil menn med denne genfeilen alltid oppleve symptomer (8). Kvinner med genfeilen vil være bærere av sykdommen, og kan i enkelte tilfeller oppleve milde symptomer (8). I Norge var det i 2014 mellom 400 og 500 personer med hemofili A (mangel på faktor VIII) eller B (mangel på faktor IX) (8). Hemofili A er vanligere enn hemofili B med et 5:1 forhold (8). Alvorlig hemofili A opptrer hyppigst (9). Hemofili kan også oppstå plutselig gjennom mutasjon, og slik ervervet hemofili rammer mellom 1-3 personer per million innbyggere (likt fordelt mellom kjønn) (10).
Dagens behandling	Behandling av hemofili i dag er hovedsakelig tilføring av manglende faktor, dvs. faktor VIII for hemofili A, når blødninger oppstår (10). Ved alvorlig hemofili kan det også gis faktorerstatning som profylakse (10). I enkelte tilfeller oppstår det alloantistoffer (antistoffer mot antigener fra andre individer innen samme art) mot faktorbehandlingen, og som

	medfører at funksjonen av den tilførte faktoren hemmes (11). I slike tilfeller kan ikke faktorerstatning benyttes for behandling av blødninger eller som profylakse (11).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM05120, publisert 26.06.2020

3.2 Referanser

1. FDA Files ARUP Laboratories' AAV5 CDx for Hemophilia A Gene Therapy Treatment [press release]. ARUP Laboratories 2020.
2. CD Creative Diagnostics. AAV5 ELISA Kit (DEIA591) [Nettside]. CD Creative Diagnostics, [cited 08.06.2020]. Available from: <https://www.creative-diagnostics.com/AAV5-ELISA-Kit-4036-466.htm>
3. Long BR, Sandza K, Holcomb J, Crockett L, Hayes GM, Arens J, et al. The Impact of Pre-existing Immunity on the Non-clinical Pharmacodynamics of AAV5-Based Gene Therapy. Molecular therapy Methods & clinical development 2019;13:440-52.
4. Falese L, Sandza K, Yates B, Triffault S, Gangar S, Long B, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. Gene therapy 2017;24(12):768-78.
5. Hemophilia News Today. Roctavian (Valoctocogene Roxaparvovec), Formerly Valrox/BMN 270 [Nettside]. Hemophilia News Today [updated 03.02.2020; cited 10.06.2020]. Available from: <https://hemophilianewstoday.com/bmn-270/>
6. Evensen SA. Blødersykdom [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 31.05.2018; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/bl%C3%B8dersykdom>
7. Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia [Nettside]. UpToDate [updated 27.09.2019; cited 08.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemophilia%20a&source=search_result&selectedTitle=3~132&usage_type=default&display_rank=3
8. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - mild grad [Nettside]. Senter for sjeldne diagnoser, [updated 21.03.2017; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20mild%20grad/8521>
9. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - alvorlig grad [Nettside]. Senter for sjeldne diagnoser, [updated 21.07.2017; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20alvorlig%20grad/8549>
10. Poon M-C, Lee A. Haemophilia. London, UK: BMJ Best Practice; 2019. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/468/pdf/468/Haemophilia.pdf>
11. Hoots WK, Shapiro AD. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication [Nettside]. UpToDate [updated 06.04.2020; cited 08.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20a&topicRef=1310&source=see_link

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har identifisert én primærstudie fra 2017 som beskriver ulike metoder for å måle seroprevalens av eksisterende immunitet for AAV5 (4). Det henvises til denne i nyere studier som har undersøkt AAV5-immunitet (3;12). Den ene av disse har undersøkt AAV5 og AAV8 immunitet i en britisk kohort (n=101) bestående av hemofili A-pasienter (12).

Vi har ikke identifisert noen relevante pågående studier som spesifikt kun undersøker testing av AAV5-antistoffer. De pågående studiene vi har identifisert med hensyn på AAV5, er kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet av genterapien valoctocogene roxaparvovec, og som virker å benytte AAV5-testing for å identifisere aktuelle studiedeltakere.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er ikke identifisert noen relevante metodevurderinger fra Norge.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det er ikke identifisert noen relevante, internasjonale metodevurderinger.
Metodevarsel	Det er ikke identifisert noen relevante metodevarsler, hverken nasjonalt eller internasjonalt.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

- Long BR, Sandza K, Holcomb J, Crockett L, Hayes GM, Arens J, et al. The Impact of Pre-existing Immunity on the Non-clinical Pharmacodynamics of AAV5-Based Gene Therapy. *Molecular therapy Methods & clinical development* 2019;13:440-52.
- Falese L, Sandza K, Yates B, Triffault S, Gangar S, Long B, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene therapy* 2017;24(12):768-78.
- Stanford S, Pink R, Creagh D, Clark A, Lowe G, Curry N, et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2019;3(2):261-7.

5. Versjonslogg

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

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

10.06.2020	Laget metodevarsel
------------	--------------------

Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
---	--------------------------------

Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
---	--------------------------------

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_048: tittel Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Testen følger nytt behandlingsprinsipp
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aymen Bushra Ahmed	Seksjonsoverlege	Seksjon for blodsjukdommar Haukeland universitetssjukehus.

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

Metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod Metode ID2020_058 Valoctocogene roxaparvovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Effektiv genterapi for hemofili er jo svært ønskelig hos pas med lave faktornivåer. Dette er en test for å påvise hvilke pas som ikke skal få behandlingen. Er genterapien godkjent av Beslutningsforum så må også diagnostikken på plass. Beste innspill får man fra Pål Andre Holme på OUS Inst for sjeldne lidelser. Han sier følgende: <i>Dette bør absolutt gjøres og er helt avgjørende for fremtidig (kommersiel) genterapi -som kommer - selv om beslutningsforum nylig sa nei til en søknad.</i> Pål André Holme, MD, PhD

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef Medisinsk klinikk	St.Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_048

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Generelt mener Helsedirektoratet at det bør tas hensyn til effekt og kostnad av tester når legemidler som krever en initial test skal vurderes. Dette gjelder også denne saken. Vi mener også det er uheldig å låse ett legemiddel til en spesiell test. Flere tester kan være aktuelle, og disse bør vurderes opp mot denne aktuelle testen ut fra bestemte kvalitetskrav (spesifisitet, sensitivitet osv.). Vi ønsker en diskusjon i møtet før vi lander hvilke type metodevurdering som bør bestilles,

I metodevarselet står det at det aktuelle testkittet ikke har CE merking, men kun skal brukes til forskning. Dette gjelder også annet type medisinsk utstyr som likevel brukes til klinisk genetisk diagnostikk (<https://www.illumina.com/>)

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, NEI ☐

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

Kostnader til test må ses i sammenheng med vurdering av legemiddel ID 58
--

Saksnummer 143-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_057 Atezolizumab (Tecentriq) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi, til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne (metodevarsel)

Innledning

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om test som er relevant for valg av oppstart av legemiddelbehandlingen. Dette varselet skal sees i sammenheng med [ID2020_049](#) *Tester som påviser "Programmed Death Ligand 1" (PD-L1) -uttrykk ved urotelialt karsinom.*

Bestillerforum RHF har det siste året gitt flere oppdrag om metodevurdering av legemidler som inkluderer en metodevurdering av relevant test.

Basert på erfaringer fra disse er det behov for noen prinsipielle avklaringer av nivå og omfang i utforming av metodevarsler og oppdrag på området, blant annet for å sikre relevansen av leverte metodevurderinger for fremtidige beslutninger.

Kort om metoden fra metodevarslet

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelet er enPD-L1-hemmer.
- Metoden vil medføre bruk av diagnostisk test for PD-L1 for å avklare hvilke pasienter som kan være egnet for behandlingen, se ID2020_049.
- Kreft i urinveiene er en av de vanligste krefttypene hos menn, og denne typen kreft hos menn har en av de høyeste økningene i forekomst. Antall nye tilfeller av kreft i urinveiene i 2018 var 1239 for menn og 509 for kvinner, totalt 1748 nye tilfeller.
- Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft oppdatert i mars 2020.
- Administreres som infusjon.
- Identifisert en klinisk fase III-studie estimert avsluttet i november 2020, vises til publikasjon.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Erfaring med atezolizumab (samt permbolizumab, nivolumab) som standard 2. linje behandling ved urotelialt carcinom. Hyppig forekommende kreftsykdom. Immunterapi har også vist effekt f.eks ved neoadjuvant behandling av urotelialt carcinom for å redusere risiko for tilbakefall.

Det er klinisk behov for metoden, har vært få tilgjengelige effektive behandlinger med dokumentert god effekt for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt carcinom. God effekt (les lenger levetid) av førstelinjebehandling er viktig. Cisplatin holdig kjemoterapiregimet har vært den meste effektive behandlingen, men halvparten av pasientene kan ikke få cisplatin grunnet redusert nyrefunksjon. Carboplatin kan erstatte Cisplatin, men effekten er dårligere. Atezolizumab har indikasjon som 1. linje hos pasienter med påvist PD-L1 uttrykk > 5%, men til nå har vi ikke hatt tester til å påvise PD-L1 uttrykk ved denne diagnosen og dermed har ingen kunnet få den behandlingen i 1. linje. Kombinasjonen forventes å gi bedre effekt enn kjemoterapi alene i 1. linje. Dette gir pasienten en ny behandlingsmulighet når de faktisk er i posisjon til å få livsforlengende behandling, og bedre overlevelse.

Metoden bør prioriteres for metodevurdering og det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap. Viser til to singel arm studier IMvigor210 (atezolizumab) and KEYNOTE-052 (pembrolizumab) viser effekt av monoterapi immunterapi i 1. linje (som skissert over) ved kjent PD-L1 status. Flere kombinasjonsstudier pågår, blant annet kombinasjon cisplatinholdige kjemoterapi og andre PD-L1/PD-L1 hemmere og kombinasjon med tyrosinkinasehemmere.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 15.7.2017. Metodevurderingen bør ses i sammenheng med test (ID2020_049).

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Atezolizumab (Tecentriq), i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi, til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 10).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: L01XC Monoclonal antibodies Virkestoffnavn: atezolizumab Handelsnavn: Tecentriq Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Roche (1, 2)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreft; Nyre og urinveier
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Urotelialt karsinom, også kalt overgangsepitelkarsinom, er kreft som vokser ut fra epitelcellene i nyrebekkenet, urinlederne eller urinblæren. I de aller fleste tilfellene er urotelialt karsinom lokalisert i urinblæren. Når det gjelder blærekreft er det en klar overvekt av menn som får dette, tre ganger så mange som kvinner (3).

Kreft i urinveiene er en av de vanligste krefttypene hos menn, og hos menn har denne typen kreft en av de høyeste økningene i forekomst. Antall nye tilfeller av kreft i urinveiene i 2018 var 1239 for menn og 509 for kvinner, totalt 1748 nye tilfeller (4)

Symptomer på blærekreft er makroskopisk hematuri (synlig blod i urinen) med eller uten ulike vannlatingsproblemer. Ved kreft i de øvre urinveiene er hematuri og kolikksmerter dominerende symptomer (5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft oppdatert i mars 2020 (6). Ved begrunnet mistanke om blærekreft (samt uroteliale kreftsvulster i urinleder og nyrebekken) henvises pasienten til pakkeforløp for blærekreft (7).

Avansert blærekreft er kjemosensitiv og cisplatin er den mest effektive kjemoterapibehandlingen av urotelialt karsinom. Når det gjelder førstelinjebehandling av metastatisk sykdom har cisplatin i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin, eller i kombinasjon med gemcitabin best dokumentert effekt. Omtrent halvparten av pasientene er uaktuelle for cisplatin i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon. Et alternativ ved kontraindikasjon mot cisplatin er karboplatin/gemcitabin. Som andrelinjebehandling finnes det flere PD-1/PD-L1-hemmere (pembrolizumab, atezolizumab og nivolumab), samt vinflunin og taxan (6).

Virkningsmekanisme	Atezolizumab stimulerer immunsystemet til å bekjempe kreftceller. Legemiddelet er et monoklonalt antistoff som binder seg til PD-L1 (programmert celledød-ligand) og blokkerer PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper PD-L1/PD-1-mediert hemming av immunrespons. PD-L1 kan uttrykkes på tumorceller og/eller immunceller som infiltrerer tumor og slik bidra til å hemme immunrespons mot tumoren (8, 2).
Tidligere godkjent indikasjon	Atezolizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med ulike krefttyper, blant annet noen typer ikke-småcellet lungekreft og trippel-negativ brystkreft. I tillegg er atezolizumab indisert som monoterapi til voksne pasienter med lokalavansert urotelialt karsinom: • Etter tidligere platinaholdig kjemoterapi, eller • Som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (2).
Mulig indikasjon	Indikasjonsutvidelsen vil trolig omfatte atezolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne (1, 10)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: Se eget varsel fra FHI.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie (Fase 3, randomisert, placebokontrollert)

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hoved-utfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
(Estimert n=1200) Pasienter over 18 år med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som antas å være aktuelle for platinabasert kjemoterapi. Ikke tidligere mottatt kjemoterapi for inoperabelt lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.	<u>Arm 1:</u> Atezolizumab 1200 mg i.v. på dag 1 av 21-dagers syklus + Gemcitabine + Carboplatin/Cisplatin <u>Arm 2:</u> Atezolizumab 1200 mg i.v. på dag 1 av 21-dagers syklus	Placebo + Gemcitabine + Carboplatin/ Cisplatin	Progression free survival (PFS, Progresjonsfri overlevelse) Overall survival (OS, Totaloverlevelse) Prosentandel deltakere med bivirkninger	NCT02807636 Fase 3	Estimert avslutningsmåned og –år: november 2020 Publikasjoner: Atezolizumab With or Without Chemotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (IMvigor130): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	Virkestoffet, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_045 , ID2016_046 , ID2018_031 , ID2018_103 , ID2019_002 , ID2019_036 , ID2019_044 , ID2019_051 og ID2020_006 . Andre virkestoff med liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2016_046 , ID2016_095 , ID2017_060 og ID2018_001)
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	Det foreligger minst én relevant pågående internasjonal metodevurdering (9).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (8, 10)

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Agenda for the meeting on 28-30 April 2020, European Medicines Agency [oppdatert 29. april 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-30-april-2020-meeting_en.pdf
- (2) Tecentrig: EPAR – Product Information Norwegian (Preparatomtale), European Medicines Agency [oppdatert 20. april 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentrig-epar-product-information_no.pdf
- (3) Urotelialt karsinom, Store medisinske leksikon [oppdatert 14. november 2019]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/urotelialt_karsinom
- (4) Cancer in Norway 2018, Cancer Registry of Norway [oppdatert: 24. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- (5) Kreft i urinblæren, Oncolex – Onkologisk oppslagsverk [oppdatert 25. oktober 2016]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Urotel>
- (6) Nasjonalt handlingsprogram ned retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, Helsedirektoratet [oppdatert 06. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blaerekreft-handlingsprogram/Bi%C3%A6re-%20og%20urotelkreft%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/attachment/inline/4a169897-6aec-49c9-be35-c5b1e14fd7d6:02467d6919b2ca43511bba463897a8ba78c5acbb/Bi%C3%A6re-%20og%20urotelkreft%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf>
- (7) Blærekreft pakkeforløp, Helsedirektoratet [oppdatert 28. februar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/blaerekreft>
- (8) Atezolizumab in combination with platinum-based chemotherapy for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer – first line, NIHR Innovation Observatory [oppdatert februar 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/atezolizumab-in-combination-with-platinum-based-chemotherapy-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-first-line/>
- (9) Atezolizumab in combination with platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer [ID1206], National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [oppdatert 18. mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10202>
- (10) Atezolizumab, Specialist Pharmacy Service [oppdatert 03. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_057 Atezolizumab (Tecentriq) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har meget god kunnskap om bruk av platinumbasert kjemoterapi ved mange kreftsykdommer inkludert urotelialt carcinom, og per dags dato er det førstelinje behandling ved urotelialt carcinom. Vi har fått god erfaring med atezolizumab (samt permbolizumab, nivolumab) som standard 2. linjes immunterapi behandling ved urotelialt carcinom og kjenner medikamentet godt mht forventet effekt og toksisitet. Vi kjenner også pasientgruppen svært godt da dette er en hyppig forekommen kreftsykdom. Immunterapi har også vist effekt f eks ved neoadjuvant behandling av urotelialt carcinom for å redusere risiko for tilbakefall. Kombinasjonen er ny, og kunnskap om dette er derfor basert på eksisterende forskning.
Er det klinisk behov for metoden?	Generellt har det vært få tilgjengelige effektive behandlinger med dokumentert god effekt for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt carcinom. God effekt (les lenger levetid) av første linjes behandling er viktig, ikke alle blir tilgjengelige for flere behandlingslinjer senere enten grunnet kreftsykdommen, bivirkninger av behandling eller begge deler. Cisplatin holdig kjemoterapiregimet har vært den meste effektive behandlingen, men halvparten av pasientene kan ikke få cisplatin grunnet redusert nyrefunksjon. Carboplatin kan erstatte Cisplatin, men effekten er dårligere.

	Atezolizumab har indikasjon som 1. linje hos pasienter med påvist PD-L1 uttrykk $\geq 5\%$ -men til nå har vi ikke hatt tester til å påvise PD-L1 uttrykk ved denne diagnosen og dermed har ingen kunne få den behandlingen i 1- linje. Kombinasjonen skal forvente å gi bedre effekt enn kjemoterapi alene i 1 linje. Dette gir pasienten en ny behandlingsmulighet når de faktisk er i posisjon til å få livsforlengende behandling, og bedre overlevelse enn det som er
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se over
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt. Se over, metoden presenterer en ny behandlingsmulighet
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, se dokumentasjonsgrunnlaget
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	To singel arm studier IMvigor210 (atezolizumab) and KEYNOTE-052 (pembrolizumab) viser effekt av monoterapi immunterapi i 1. linje (som skissert over) ved kjent PD-L1 status. Flere kombinasjonsstudier pågår, blant annet kombinasjon cisplatinholdige kjemoterapi og andre PD-L1/PD-L1 hemmere og kombinasjon med tyrosinkinasehemmere
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heidi Knobel	Seksjonsoverlege dr. med	Kreftklinikken St. Olavs Hospital,

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_057

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2017 NEI ☐

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

Metodevurderingen bør ses i sammenheng med test (ID 49)

Saksnummer 144-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_049 Tester som påviser “Programmed Death Ligand 1” (PD-L1) ved urotelialt karsinom (metodevarsel)

Innledning

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om et legemiddel der oppstart av legemiddelbehandlingen avhenger av resultatet av PD-L1-testing. Dette varselet skal sees i sammenheng med [ID2020_057 Atezolizumab \(Tecentriq\) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi, til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne](#).

Bestillerforum RHF har det siste året gitt flere oppdrag om metodevurdering av legemidler som inkluderer en metodevurdering av relevant test.

Basert på erfaringer fra disse er det behov for noen prinsipielle avklaringer av nivå og omfang i utforming av metodevarsler og oppdrag på området, blant annet for å sikre relevansen av leverte metodevurderinger for fremtidige beslutninger.

Kort om metoden fra metodevarslet

- Metodevarselet tar utgangspunkt i test for PD-L1 som «companion diagnostic» for behandling med atezolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi ved urotelialt karsinom hos voksne. Samtidig peker varselet på at er flere innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing (se under).
- Ventana PD-L1 (SP142) har CE-IVD merking fra Europa og er godkjent av FDA i USA som companion diagnostics for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft, og urotelialt karsinom.
- Hensikten med metoden er å kunne forutsi hvilke pasienter med f.eks. urotelialt karsinom som kan respondere på spesifikk behandling med atezolizumab.
- Det finnes minst fire kommersielt tilgjengelige, immunhistokjemiske testassay for PD-L1, basert på ulike antistoffkloner, og til bruk som companion diagnostics for ulike legemidler (PD-1/PD-L1-hemmere). Det er uklart om disse testene kan benyttes uavhengig av legemiddel.
- Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom, f.eks:
 - 1) Effekt spesifikt for Ventana PD-L1 (SP142) assayet og behandling med atezolizumab + platinumbasert kjemoterapi ved lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.
 - 2) Sammenlikning av ulike PD-L1-assay (dvs. assay med ulike antistoffkloner).
 - 3) Effekt av PD-L1 uttrykk som prognostisk biomarkør (f.eks. mhp total overlevelse).
 - 4) Sammenheng mellom PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere.
- Det er identifisert flere primærstudier og systematiske oversikter som omhandler PD-L1-testing.
- Folkehelseinstituttet ber om en avklaring av hvilke aspekter ved PD-L1-testing som anses som mest relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra MSD Norge AS

NYE METODER

- En verifisert PD-L1 test sier noe om sannsynligheten for at en pasient vil respondere på den tilhørende behandlingen. En spesifikk PD-L1 test sier kun noe om en forventet klinisk respons dersom den benyttes sammen med det medikamentet den er validert til bruk for. Det er ikke gitt at seleksjonen av pasienter vil være lik ved ulike antistoffer og den kan ikke benyttes for å si noe om forventet respons på et generelt grunnlag.
- For at en behandling med en sjekkpunkthemmer skal kunne svare til den kliniske forventningen som en studie har vist innen en viss indikasjon, må behandling / virkningsmekanisme, antistoff-klon benyttet til PD-L1 testingen, testmetodikk og skåringsalgoritme evalueres sammen. Dette må i tillegg benyttes på samme måte i klinisk praksis, da dette er en forutsetning for å selektene samme antall og type pasient innenfor en kategori etter innføring av metoden. Om dette ikke gjennomføres vil man risikere at man under- eller overbehandler pasienter og følgelig ikke den optimale behandlingen for hver pasient. En slik generalisering strider imot prinsipper innenfor persontilpasset medisin.
- SP142 testen kan ikke benyttes som en test på generelt grunnlag ved seleksjon av pasienter til annen PD1 eller PD-L1 sjekkpunkthemmer.
- De fire PD-L1 antistoff-klonene (SP142, 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx og SP263) har både ulik spesifisitet og sensitivitet, og i tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffer på ulike plattformer (Dako og Ventana). Videre kan PD-L1 positivitet skåres på ulike måter (TPC, CPS og IC). Ved korrekt test til undersøkt behandling sikrer man persontilpasset behandling og størst mulig sannsynlighet for respons hos pasienten.
- Det er essensielt å benytte den samme testen, plattformen og skåringsalgoritmen som er benyttet i enhver relevant klinisk studie for å sikre at pasienter får adekvat behandling i forhold til den kliniske forventningen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har erfaring fra forskning på brystkreft og urotelialt karsinom. Det er klinisk behov for metoden. I forskningssammenheng har vi sett på PD-L1 uttrykk i BCG behandlede pasienter med urotelialt karsinom (upubliserte data). Bør prioriteres for metodevurdering da dette er en kreft type som rammer eldre personer som ofte får problemer med å gjennomføre standard behandling. En mer skånsom og effektiv behandling er derfor veldig nødvendig. PD-L1 for urotelialt karsinom blir allerede etterspurt av klinikere. Det er dermed veldig viktig med en rask standardisering og anbefaling fra fagmiljøet. Andre relevante forhold: Ikke alle norske patologi laboratorier har tilgang til instrumenter som kan benytte Ventana antistoffer. Det er derfor viktig å sammenligne de ulike antistoffer mot hverandre, samme gjelder da for de ulike scoringsmetoder (tumor vs immunceller) og de ulike terskler som gjelder for de ulike antistoffene.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, da den vil avgjøre hvorvidt pasienten vil kunne forvente effekt av aktuelle behandling. Vi har per i dag ikke hatt egnede tester for PD-L1 status for pasienter med denne diagnosen. Metoden bør prioriteres for metodevurdering, det er et medikament som har godkjenning som 2. linjebehandling ved metastatisk urotelialt carcinom, da studier til nå har vist at PD-L1 status ikke har stor betydning for effekten gitt i 2. linje. Skal det gis i 1. linje, må PD-L1 status være kjent. Det er flere immunhistokjemiske testassay for PD-L1 status godkjent for bruk ved urotelialt carcinom. De virker å være spesifikke for de ulike legemidler som er godkjent for urotelialt carcinom, men man vet ikke om de kan brukes uavhengig av legemiddel. Immunterapi er behandling som er kommet for å bli og indikasjonene samt antall ulike kombinasjonsregimer øker. En test som kan selektere ut pasienter som skal ha behandling hvor effekten forventes å være god basert på PD-L1 uttrykk, er lenge etterspurt og gir mulighet for å gi behandling til rett pasient og ikke minst avstå fra kostbar behandling til pasient som forventes ikke å ha effekt av behandling. Den rette pasienten kan forvente enda bedre effekt og lenger levetid ved ny behandling gitt på rett indikasjon

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

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

Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom. Flere tester kan være aktuelle, og disse bør vurderes opp mot denne aktuelle testen. Det bør også vurderes om de ulike testene kan benyttes i kombinasjon med andre PD-1/PDL-1 hemmere mot urotelialt karsinom.

Finansieringsdivisjonen: Kostnader til test bør ses opp mot vurdering av legemiddel ID2020_057.

Metodevarsel - companion diagnostics

1. Status og oppsummering

ID2020_049 Tester som påviser “*Programmed Death Ligand 1*” (PD-L1) ved urotelialt karsinom

1.1 Oppsummering

Det er flere tester for «Programmed Death Ligand 1» (PD-L1). Dette metodevarselet tar utgangspunkt i test for PD-L1 som «companion diagnostic» for behandling med atezolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi ved urotelialt karsinom hos voksne. Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom, f.eks.: **1)** effekt spesifikt for Ventana PD-L1 (SP142) assayet og beh andling med atezolizumab + platinumbasert kjemoterapi ved lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne, **2)** sammenlikning av ulike PD-L1-assay (dvs. assay med ulike antistoffkloner), **3)** effekt av PD-L1 uttrykk som prognostisk biomarkør (f.eks. mhp total overlevelse), og **4)** sammenheng mellom PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere. For oppsummering av bakgrunn og dokumentasjon: se side 2. PICO for et mulig oppdrag avhenger av hvilken potensiell innfallsvinkel som anses som mest relevant å vurdere.

Populasjon: Personer med urotelialt karsinom

Komparator:

Intervensjon: PD-L1-testing

Utfall:

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☒ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☒ FDA godkjenning
☒ CE-merking

Kommentar:

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Kreftsykdommer
2: Nyrer og urinveier

1.6 Status for bruk

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

Kommentar:

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☐ Annen metodevurdering
☐ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartlegging
☐ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☐ Effekt
☐ Sikkerhet
☐ Helseøkonomi
☐ Organisatorisk
☐ Etikk
☐ Jus
☐ Annet:

Kommentar: Det må avklares hvilke aspekter ved PD-L1-testing som anses som mest relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

2. Punktoppsummering

ID2020_049 Tester som påviser "*Programmed Death Ligand 1*" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

2.1 Om metoden

- Ventana PD-L1 (SP142) har CE-IVD merking fra Europa og er godkjent av FDA i USA som companion diagnostics for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft, og urotelialt karsinom
- Testen er et kvalitativt, immunhistokjemisk assay som benytter anti-PD-L1 for klonen SP142 (monoklonalt antistoff)
- Metoden påviser tilstedeværelse av PD-L1 i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier. PD-L1 er involvert i negativ regulering av immunforsvaret. Ved kreft kan binding mellom PD-L1 og reseptoren PD-1 medføre at kreften unnslipper vertens immunforsvar.
- Hensikten med metoden er å kunne forutsi hvilke pasienter med f.eks. urotelialt karsinom som kan respondere på spesifikk behandling med atezolizumab: fem prosent eller mer ($\geq 5\%$) av snittet må være farget for at det skal gjelde som en positiv prøve.
- Det finnes flere ulike testassay for PD-L1, der alle er basert på ulike antistoffkloner, og skal brukes som companion diagnostics for ulike legemidler (PD-1/PD-L1-hemmere). Det er uklart om disse testene kan benyttes uavhengig av legemiddel.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det er ikke gjort systematisk søk etter litteratur grunnet kort tidsfrist, men vi har gjort enkle søk i bl.a. PubMed
- Vi har funnet flere primærstudier og systematiske oversikter/metaanalyser som tar for seg ulike innfallsvinkler vedrørende PD-L1-testing:
 - **Spesifikt om Ventana PD-L1 SP142 assay** (én primærstudie)
 - **Sammenlikning av ulike PD-L1 assay** (flere primærstudier spesifikt for urotelialt karsinom, en systematisk oversikt for ikke-småcellet lungekreft)
 - **Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk** (både primærstudier og systematiske oversikter for urotelialt karsinom)
 - **PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere** (både primærstudie og systematisk oversikt for urotelialt karsinom)
- Det er ikke identifisert relevante, pågående kliniske studier

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Det må avklares hvilke aspekter ved PD-L1-testing som anses som mest relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_049 Tester som påviser "*Programmed Death Ligand 1*" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

Generisk navn	Immunhistokjemisk testassay for Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)
Produktnavn	Ventana PD-L1 (SP142) assay
Produsenter	Roche

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Testassayet har CE-IVD merking fra Europa (1), og er godkjent av FDA som <i>companion diagnostics</i> for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft og urotelialkreft (2). Metoden brukes (rutinemessig) i Norge i dag. Testkitet inneholder reagenser til 50 prøver (3). Metoden påviser tilstedeværelse av Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier (1). Praktisk sett tilføres vevssnittene et antistoff som er spesifikk mot det aktuelle antigenet (4). Dersom antigenet finnes i vevssnittet vil antistoff og antigen bindes spesifikt til hverandre (4). Dette gjøres synlig ved hjelp av farge som igjen bindes spesifikt til antistoffet (4). For Ventana PD-L1 (SP142) er antistoffet monoklonalt, dvs. det er basert på én spesifikk antistoffklone: SP142 (1;5). Denne klonen er igjen spesifikk for én enkelt epitope på antigenet PD-L1 (5). Metoden bruker "staining platform" OptiView DAB IHC Detection Kit etterfulgt av OptiView Amplification Kit (3;6). Testens spesifisitet og sensitivitet for blærekreft er angitt i pakningsvedlegget (3). Det finnes (i hvert fall) fire kommersielt tilgjengelige, immunhistokjemiske testassay for PD-L1. Alle virker å være spesifikke for ulike legemidler, og alle benytter ulike antistoffkloner (understreket): 1) for <i>pembrolizumab</i>: PD-L1 IHC <u>22C3</u> pharmDx (Dako) (7), 2) For <i>nivolumab</i>: PD-L1 IHC <u>28-8</u> pharmDx (Dako) (8), 3) for <i>durvalumab</i>: VENTANA PD-L1 (<u>SP263</u>) Assay (Roche) (9), og 4) for <i>atezolizumab</i>: Ventana PD-L1 (<u>SP142</u>) assay (Roche) (1). Alle testassayene virker å være godkjent for bruk ved urotelialkreft. Det er imidlertid uklart om disse testene kan brukes om hverandre uavhengig av hvilket legemiddel man planlegger å behandle med.
Potensiell nytte	Binding mellom den inhibitoriske reseptoren PD-1 og liganden PD-L1 hemmer T-celle proliferasjon, cytokinproduksjon, og cytolytisk aktivitet, som resulterer i at deler av immunforsvaret blir deaktivert (10;11). Dette er en normal prosess som er med på å regulere immunreaksjonen. Dersom tumorceller eller tumor-infiltrerende immunceller uttrykker PD-L1, kan binding til PD-1 og den påfølgende hemmingen av immunforsvaret imidlertid føre til at kreften unnslipper vertens immunforsvar (10;11). De senere årene er det kommet flere legemidler på markedet som hindrer PD-L1 i å bindes til PD-1, f.eks. atezolizumab. For at disse legemidlene skal ha optimal effekt, er det tenkt at man bør påvise tilstedeværelsen av PD-L1 i kreftcellene. På produsentens nettside står det at Ventana PD-L1 (SP142) er et prediktivt assay som bidrar til å identifisere pasienter som kan respondere på spesifikke behandlinger (1). For dette assayet vurderes PD-L1 statusen for urotelialkreft på bakgrunn av prosentvis andel av tumorområdet som okkuperes av tumor-infiltrerende immunceller (IC) som uttrykker PD-L1 (1). Fem prosent eller mer ($\geq 5\%$) av snittet må være farget for at det skal gjelde som en positiv prøve (1). I følge pakningsvedlegget er PD-L1 uttrykk $\geq 5\%$ IC (analysert ved hjelp av dette assayet) ved urotelialt karsinom assosiert med økt objektiv responsrate (3).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold, ulemper	Analysen kan kun gjøres på vevsprøver, hvilket ekskluderer pasienter som hvor det kun tas celleprøver, f.eks. på grunn av for lite vev (12). Generelt sett vil biopsier medføre noe risiko for blødning og infeksjon. Man vet at PD-L1-uttrykket endres over tid, og gamle vevsprøver

	kan dermed gi feil resultat (3;13). Det er i tillegg rapportert om at pasienter som tester negativt for PD-L1 likevel kan ha god effekt av PD-1/PD-L1-hemmende legemidler (12;14). Testassayet er en kvalitativ analyse hvor resultatet virker å være avhengig av patologens erfaring og/eller tolkning.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Urotelialt karsinom er kreft i urinveiene (15). Hos de fleste (80-90 %) oppstår kreften i blæren, men det kan også oppstå i nyrebekken, urinleder og andre uspesifiserte urinveisorganer (15;16). Hvert år diagnostiseres ca. 1 750 personer med urinveiskreft i Norge, og medianalder ved diagnose er drøyt 70 år (17). I 2018 var det totalt 14 887 nordmenn med urinveiskreft (17). Kreft i urinveiene er den fjerde mest vanlige krefttypen hos menn, og rammer menn 3-4 ganger oftere enn kvinner (16). I 2017 døde 393 personer i Norge som følge av urinveiskreft (16).
Dagens behandling	Behandling av urotelialt karsinom avhenger av både svulstens karakteristika (størrelse, eventuell spredning, om den er lokalavansert, etc.), og pasienten (alder, forventet levetid, allmenntilstand, ønske om behandling, etc.) (18). Generelt sett behandles urotelialkreft med kirurgi, stråling og legemidler (18). PD-L1-hemmeren atezolizumab (Tecentriq) har markedsføringstillatelse med indikasjon for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne, etter tidligere behandling med kjemoterapi (19). Behandlingen forutsetter at pasienten har et PD-L1 nivå $\geq 5\%$ (19).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM04920, publisert 26.06.2020

3.2 Referanser

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay (CE IVD) [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd [updated 15.06.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay2.html#productSpecs>
2. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Nettside]. USA: U.S. Food and Drug Administration, [updated 26.05.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay [Pakningsvedlegg]. USA: U.S. Food and Drug Administration,; 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160002c.pdf
4. Roald B. Immunohistokjemi [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 30.04.2020; cited 16.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/immunhistokjemi>
5. Merck. An Introduction to Antibodies: Generation of Antibodies [Nettside]. Germany: Merck [cited 16.06.2020]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/generation-of-antibodies.html>
6. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019;27(2):92-100.
7. Agilent Technologies Inc. pharmDx Kit - PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako Omnis) [Nettside]. USA: Agilent Technologies Inc, [cited 15.06.2020]. Available from: [https://www.agilent.com/en/product/dako-omnis-solution-for-ihc-ish/pharmdx-kit-for-dako-omnis/pharmdx-kit/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-\(dako-omnis\)-338169](https://www.agilent.com/en/product/dako-omnis-solution-for-ihc-ish/pharmdx-kit-for-dako-omnis/pharmdx-kit/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-(dako-omnis)-338169)
8. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx for non-squamous NSCLC [Nettside]. USA: Agilent Technologies Inc, [cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-28-8-pharmdx-for-non-squamous-nsclc>
9. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (CE IVD) [Nettside]. USA: F. Hoffmann-La Roche Ltd [updated 15.06.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp263-assay2.html#productSpecs>
10. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The PD-L1 immunologic checkpoint [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd, [updated 16.06.2020; cited 16.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/the-pd-l1-immunologic-checkpoint.html>
11. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Rewriting the book on immunotherapy [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd, [updated 16.06.2020; cited 16.06.2020]. Available from: https://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/oncology/cancer-immunotherapy/innovative-diagnostics-pd-l1.htm
12. Moe L. Frykter pasienter kan feilbehandles. Dagens Medisin 2017. Available from: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2017/01/11/frykter-pasienter-kan-feilbehandles/>
13. Cottrell TR, Taube JM. PD-L1 and Emerging Biomarkers in Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer J 2018;24(1):41-6.
14. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2018;362:k3529.

15. Roald B, Sauer T. Urotelialt karsinom [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 14.11.2019; cited 17.06.2020]. Available from: https://sml.snl.no/urotelialt_karsinom
16. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære-ogurotelkreft [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2894. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bl%C3%A6rekreft/forord?hideme=true>
17. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality survival and prevalence in Norway [Report]. Oslo: Cancer Registry of Norway,; 2019. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
18. helsenorge.no. Blærekreft - kreft i urinblæren [Nettside]. Helsenorge.no [updated 28.05.2019 cited 17.06.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/kreft/blarekreft>
19. Felleskatalogen. Tecentriq [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 17.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/tecentriq-roche-640872>

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_049 Tester som påviser “*Programmed Death Ligand 1*” (PD-L1) ved urotelialt karsinom

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er **ikke gjennomført et systematisk søk** etter (pågående) kliniske studier grunnet kort tidsfrist. Enkle søk i PubMed gir flere treff på primærstudier vedrørende PD-L1: **Ventana PD-L1 SP142 assay:** vi fant en studie fra Ventana Medical Systems Inc. og Genentech Inc. som presenterer sensitivitet/spesifisitet for assayet til bruk ved atezolizumab-behandling (6). **Sammenlikning av PD-L1 assay:** vi fant flere primærstudier som sammenlikner effekt av ulike PD-L1 immunhistokjemiske assay ved urotelialt karsinom (20-22). **Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk:** vi fant primærstudier som undersøker PD-L1 som prognostisk biomarkør ved urotelialt karsinom (23;24). **PD-L1 uttrykk og effekt av atezolizumab:** vi fant en primærstudie som beskriver effekt av atezolizumab ved ulike nivåer av PD-L1 uttrykk hos pasienter med urotelialt karsinom (25).

Vi har ikke identifisert noen relevante, pågående kliniske studier som er registrert i clinicaltrials.gov

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er ikke gjennomført et systematisk søk etter metodevurderinger eller systematiske oversikter grunnet kort tidsfrist. Vi har ikke funnet relevante, nasjonale metodevurderinger som undersøker effekten av PD-L1-testassay.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det er ikke gjennomført et systematisk søk etter metodevurderinger eller systematiske oversikter grunnet kort tidsfrist. Enkle søk i PubMed har gitt følgende treff: Ventana PD-L1 SP142 assay: Vi finner ingen systematiske oversikter som spesifikt undersøker effekt/bruk av Ventana PD-L1 SP142 assay, for hverken urotelialt karsinom eller andre krefttyper. Sammenlikning av PD-L1 assay: Det er ikke funnet noen systematiske oversikter som sammenlikner effekt av ulike PD-L1-assay ved urotelialt karsinom. Vi har imidlertid funnet én systematisk oversikt som sammenlikner PD-L1-assay (22C3, 28-8, SP263 og SP142) ved ikke-småcellet lungekreft (26). Oversikten er publisert i mai 2020, og virker å være basert på 27 publikasjoner (26). Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk: Vi har funnet flere systematiske oversikter/metaanalyser som undersøker om PD-L1 er en (god) prognostisk biomarkør for urotelialt karsinom (27-30). Alle oversiktene er fra 2019, og presenterer data på total overlevelse (overall survival) (27-30). Oversiktene er basert på henholdsvis 27 studier med ca. 4000 pasienter totalt (27), 11 studier med nesten 2000 pasienter totalt (28), 10 studier med over 2500 pasienter totalt (29), og ni studier med nesten 1500 pasienter totalt (30). PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere: Vi har funnet en systematisk oversikt/metaanalyse som undersøker effekt av PD-1/PD-L1-hemmere (f.eks. atezolizumab) ved ulike nivåer av PD-L1-uttrykk hos pasienter med urotelialt karsinom (31). Vi har også funnet tilsvarende systematiske oversikter/metaanalyser som har undersøkt liknende, men i ulike krefttyper (14;32). Metodevurdering:

	I 2019 ble det publisert en metodevurdering fra Sverige som hadde til hensikt å estimere hvilken andel av alle tumorer for en spesifikk krefttype som er egnet for immunterapi, gjennom positiv test for PD-L1 (33). Metodevurderingen er begrenset til ikke-småcellet lungekreft og anti-PD-L1 klonen SP263 (33). Pågående systematiske oversikter: Et enkelt søk etter PD-L1 i PROSPERO, identifiserte en potensiell relevant, pågående systematisk oversikt som skal omhandle effekt/sikkerhet av PD-1/PD-L1-legemidler og prognostisk verdi av PD-L1-uttrykk i pasienter med urotelialt karsinom (34). Denne metaanalysen skulle etter planen vært ferdig i 2019 (34). I tillegg fant vi en pågående systematisk oversikt som skal undersøke sensitivitet og spesifisitet ved PD-L1 testing på cytologiske (celle-) prøver sammenliknet med referansestandarder med histologiske (vevs-) prøver, i pasienter med ikke-småcellet lungekreft (35).
Metodevarsel	Det er ikke gjennomført et systematisk søk etter metodevarsler grunnet kort tidsfrist. Vi har ikke funnet relevante metodevarsel som spesifikt omhandler PD-L1-testassayet.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

6. Vennapusa B, Baker B, Kowanz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019;27(2):92-100.
14. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2018;362:k3529
20. Hodgson A, Slodkowska E, Jungbluth A, Liu SK, Vesprini D, Enepekides D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Concordance in Urothelial Carcinoma of the Bladder and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. The American journal of surgical pathology 2018;42(8):1059-66.
21. Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, Scorer P, Barker C, Al-Masri H, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma. Diagnostic pathology 2019;14(1):99.
22. Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, Hartmann A, Baretton G, Lasitschka F, et al. Multicentric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assays. Virchows Archiv : an international journal of pathology 2019;475(5):599-608.
23. Krabbe LM, Heitplatz B, Preuss S, Hutchinson RC, Woldu SL, Singla N, et al. Prognostic Value of PD-1 and PD-L1 Expression in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. The Journal of urology 2017;198(6):1253-62.
24. Zhang B, Yu W, Feng X, Zhao Z, Fan Y, Meng Y, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression on tumor cells and tumor-infiltrating mononuclear cells in upper tract urothelial carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England) 2017;34(5):94.
25. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet (London, England) 2016;387(10031):1909-20.
26. Koomen BM, Badrising SK, van den Heuvel MM, Willems SM. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. Histopathology 2020;76(6):793-802.
27. Ding X, Chen Q, Yang Z, Li J, Zhan H, Lu N, et al. Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:4171-84.
28. Wen Y, Chen Y, Duan X, Zhu W, Cai C, Deng T, et al. The clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. Clinical and experimental medicine 2019;19(4):407-16.
29. Ghatge K, Amir E, Kuksis M, Hernandez-Barajas D, Rodriguez-Romo L, Booth CM, et al. PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpoint inhibitors: A meta-analysis. Cancer treatment reviews 2019;76:51-6.
30. Rui X, Gu TT, Pan HF, Zhang HZ. Evaluation of PD-L1 biomarker for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatments for urothelial carcinoma patients: A meta-analysis. International immunopharmacology 2019;67:378-85.
31. Liu J, Zhang C, Hu J, Tian Q, Wang X, Gu H, et al. Effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in urothelial carcinoma patients with different PD-L1 expression levels: a meta-analysis. Oncotarget 2018;9(15):12400-7.
32. Liu X, Guo CY, Tou FF, Wen XM, Kuang YK, Zhu Q, et al. Association of PD-L1 expression status with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors and overall survival in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. International journal of cancer 2020;147(1):116-27.
33. Breimer L, Valachis A, Olsson L. Positivt uttrykk för PD-L1 genom testning med McAb SP263 inför immunterapi vid icke-småcellig luncancer [HTA]. Sverige: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2019. 31. Available from: [https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/%c3%96rebro%20%c3%a4ns%20landsting/Arbete utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/HTA-rapport%20PD-L1%20191105.pdf](https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/%c3%96rebro%20%c3%a4ns%20landsting/Arbete_utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/HTA-rapport%20PD-L1%20191105.pdf)

34. Xiaodong T, Subramanian K, Nalli A. Clinical efficacy, safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies and the prognostic ability of PD-L1 expression levels in urothelial carcinoma patients - a meta-analysis. UK: PROSPERO; 2018. CRD42018115545. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?RecordID=115545
35. Tajarennmuang P, Aliaga F, Turner K, Menzies D, Benedetti A, Gonzalez AV. Concordance Between Histological and Cytological Assays of Programmed Death-Ligand 1 expression in Non-Small Cell Lung Cancer. UK: PROSPERO; 2020. CRD42020153279. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?RecordID=153279

5. Versjonslogg

ID2020_049 Tester som påviser "*Programmed Death Ligand 1*" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

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

18.06.2020	Laget metodevarsel
------------	--------------------

30.06.2020	Endret tittelen til en bredere
------------	--------------------------------

Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
---	--------------------------------

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

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_049
Metodens tittel:	ID2020_049 Tester som påviser “Programmed Death Ligand 1” (PD-L1) ved urotelialt karsinom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Phillip Kittel
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge A/S
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phillip.kittel@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
PD-L1 testing er et ledd i persontilpasset medisin og benyttes i utstrakt grad i flere tumortyper ved behandling med sjekkpunkthemmere rettet mot PD1 (f.eks nivolumab, pembrolizumab og cemiplimab) og PD-L1 (atezolizumab, avelumab og durvalumab). En verifisert PD-L1 test er viktig fordi den sier noe om sannsynligheten for at en pasient vil respondere på den tilhørende behandlingen. En spesifikk PD-L1 test sier kun noe om en forventet klinisk respons dersom den benyttes sammen med det medikamentet den er validert til bruk for. Det er ikke gitt at seleksjonen av pasienter vil være lik ved ulike antistoffer og den kan ikke benyttes for å si noe om forventet respons på et generelt grunnlag. Tabellen under viser et utvalg av eksisterende av PD1 og PD-L1 medikamenter og de respektive tester/plattformer som har blitt benyttet i kliniske studier.

Test/antistoff-klon	Platform	Behandling der testen er benyttet i kliniske studier for effekt
22C3 pharmDx	Dako/agilent	Pembrolizumab (MSD)
22C3 pharmDx	Dako/agilent	Cemiplimab (regeneron/Sanofi)
28-8 pharmDx	Dako/agilent	Nivolumab (BMS)
SP263 assay	Ventana	Durvalumab (Astra Zeneca)
SP142 assay	Ventana	Atezolizumab (Roche)
SP142 assay/22C3	Ventana	Avelumab (Pfizer/Merck)

For at en behandling med en sjekkpunkthemmer skal kunne svare til den kliniske forventningen som en studie har vist innen en viss indikasjon, må behandling/virkningsmekanisme, antistoff-klon benyttet til PD-L1 testingen, test metodikk og skåringsalgoritme evalueres sammen. Dette må i tillegg benyttes på samme måte i klinisk praksis da dette er en forutsetning for å selektere samme antall og type pasient innenfor en kategori etter innføring av metoden. Om dette ikke gjennomføres vil man risikere at man under- eller overbehandler pasienter og følgelig ikke den optimale behandlingen for hver pasient. En slik generalisering strider imot prinsipper innenfor persontilpasset medisin.

Innenfor området 1L urotelialt karsinom vil innføring av metoden PD-L1 testing med SP142 dermed måtte sees i lys av studiene der denne antistoff-klonen er benyttet og innføres spesifikt for pasienter som skal selekteres for behandling med atezolizumab (for eksempel IMvigor130). SP142 testen kan ikke benyttes som en test på generelt grunnlag ved seleksjon av pasienter til annen PD1 eller PD-L1 sjekkpunkthemmer.

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: *Trippel-negativ brystkreft (TNBC)*: I kombinasjon med nab-paklitaksel til behandling av voksne med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC hvor tumor har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Når man står ovenfor et valg av hvilke pasienter som skal behandles med ulike skjekkpunkthemmere er først og fremst den godkjent indikasjonen av betydning. Videre er både virkningsmekanismen (anti-PD-1 eller PD-L1), men også antistoff-klonen og skåringsalgoritmen som er benyttet for å si noe om hvilke pasienter som responderer på de ulike behandlingene av betydning. De fire PD-L1 antistoff-klonene (SP142, 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx og SP263) har både ulik spesifisitet og sensitivitet og i tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffer på ulike plattformer (Dako og Ventana). Videre kan PD-L1 positivitet skåres på ulike måter (TPC, CPS og IC). Ved korrekt test til undersøkt behandling sikrer man persontilpasset behandling og størst mulig sannsynlighet for respons hos pasienten.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Studiene som ligger til grunn for godkjenning av de ulike PD-1 og PD-L1 hammerne i ulike kreftformer har oftest ikke uttrykk av PD-L1 som en inklusjonsfaktor, men er en stratifiseringsfaktor eller inngår som del av en sub-gruppeanalyse. Dette både fordi man forsker på alternative og kanskje bedre biomarkører men også fordi man i visse kreftformer og/eller ved spesielle behandlings-kombinasjoner ser respons også i PD-L1 negative pasienter. Dette betyr at man i en klinisk studie vil være i stand til å vurdere effekt av et spesifikt medikament basert på graden av PD-L1 uttrykt målt ved hjelp av et spesifikk tilhørende PD-L1 antistoff test (SP142, 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx og SP263) sammen med den skåringsalgoritmen og plattformen som er benyttet i studien. Man kan skåre PD-L1 positivitet i tumorceller (TPS: tumor proportion score), ved en kombinasjon av immunceller og tumorceller (CPS: combined positive score) eller ved analyse av positive immunceller i tumor (IC: Immune-cell proportion score). Det finnes også to ulike plattformer hvor testing utføres (Ventana og Dako).

Dette kan eksemplifiseres for analyser gjennomført innenfor to områder hvor pembrolizumab er benyttet i dag:

1. NSCLC: PD-L1 testen 22C3 pharmDx er godkjent og klinisk verifisert som diagnostisk verktøy for pembrolizumab både på Dako men også Ventana plattform. I en analytisk sammenlikning av de fire PD-L1 testene (Blueprintstudien) fant man at andelen fargede tumor celler var tilsvarende ved bruk av 22C3, 28-8 og SP263, men at det ble detektert færre positive celler ved bruk av SP142 testen (Hirch et al. JTO 2016). Variabiliteten mellom de fire testene var også større dersom skåring av positive celler kun ble gjort på immunceller versus en algoritme der tumor celler ble skåret. Tilsvarende funn er der man ser at PD-L1 antistoff-klonen SP142 identifiserer forskjellig pasientpopulasjon sammenliknet med 22C3 er også gjort i andre studier (Rimm et al. JAMA 2017). PD-L1 uttrykk målt med SP142 i NSCLC kan dermed ikke brukes til å selektene pasienter aktuelle for behandling med pembrolizumab. I så tilfelle, er det stor risiko for å ende opp i en situasjon der pasienter ikke får identifisert PD-L1 positivitet (falske negative) og dermed vil disse pasienten ikke få den behandling det klinisk er vist at de vil respondere på (Hirch et al. JTO 2016).
2. HNSCC: I hode og hals kreft ser man også at valg av PD-L1 antistoff-klon er viktig for seleksjon av pasienter. 22C3 og 28-8 testene viser god analytisk korrelasjon for tumor skår sammenliknet med SP263, men lavere korrelasjon mellom SP263 og SP142 ble sett. Korrelasjonen var også lavere ved IC skåring (M Scott et al. Annals of oncology 2018) og foreller oss viktigheten av både PD-L1 klon og skåringsmetode. For seleksjon av pasienter for pembrolizumab behandling i HNSCC benyttes Dako22C3 og PD-L1 positivitet gjøres ved CPS skår i studiene og det samme er gjeldene i klinisk praksis.

I en nylig publisert multisenter studie der de fire PD-L1 klonene ble vurder i urotelialt karsinom (Schwamborn et al., 2019) fant man at alle de fire evaluerte testene var analytisk like for evaluering av PD-L1 testing ved IC skåring, men at kun tre (SP263, 22C3 og 28-8) var tilsvarende når tumor celler ble skåret.

Det er ulikheter, styrker og svakheter ved alle disse studiene, men helt overordnet kan vi si at alle studiene peker mot at SP142 ofte skiller seg fra de andre antistoffene ved en lavere sensitivitet og ikke vil selekterer de samme pasienten som de andre antistoffene gjør. Videre er skåringsalgoritmen av betydning da det er størst samsvar med SP142 ved bruk av IC skåring

i blærekreft og dette må vektlegges i evalueringen og implementeringen. MSD ønsker igjen å peke på at det er essensielt å benytte den samme testen, plattformen og skåringsalgoritmen som er benyttet i enhver relevant klinisk studie for å sikre at pasienter får adekvat behandling i forhold til den kliniske forventningen.

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:

MSD innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab). MSD ønsker å henvise FHI til forskjellene mellom de ulike metodene for PD-L1 testing.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_049: Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor (urotelialt karsinom)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskning på både brystkreft og urotelialt karsinom
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	I forskningssammenheng har vi sett på PD-L1 uttrykk i BCG behandlede pasienter med urotelialt karsinom (upublisererte data).
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt, dette er en kreft type som rammer eldre personer som ofte får problemer med å gjennomføre standard behandling. En mer skansom og effektiv behandling er derfor veldig nødvendig. PD-L1 for urotelialt karsinom blir allerede etterspurt av klinikere. Det er dermed veldig viktig med en rask standardisering og anbefaling fra fag miljøet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ikke alle norske patologi laboratorier har tilgang til instrumenter som kan benytte Ventana antistoffer. Det er derfor viktig å sammenligne de ulike antistoffer mot hverandre, sammen gjelder da for de ulike scoringsmetoder (tumor vs immunceller) og de ulike terskler som gjelder for de ulike antistoffene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Emilius AM Janssen	Professor/seksjonsleder	Patologi, Helse Stavanger

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

Metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor til bruk i forbindelse med oppstart og valg av legemiddelbehandling ved urotelialt karsinom.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Dette er patologen som anvender testen og tolker resultatet av testen, og vi som behandling pasienten baserer behandling på resultatet. Har bedt patologen uttale seg
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, metoden vil avgjøre hvorvidt pasienten vil kunne forvente effekt av aktuelle behandling
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har per i dag ikke hatt egnede tester for PD-L1 status for pasienter med denne diagnosen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt. Det er et medikament som har godkjenning for som 2. linjes behandling ved metastatisk urotelialt carcinom da studier til nå har vist at PD-L1 status ikke har stor betydning for effekten gitt i <u>2. linje</u> . Skal det gis i 1. linjes, må PD-L1 status være kjent
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Patolog bør uttale seg
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er, som skissert i selve metodevarselet, flere kommersielt tilgjengelige immunhistokjemiske testassay for PD-L1 status godkjent for bruk ved urotelialt carcinom. De virker å være spesifikke for de ulike legemidler som er godkjent for urotelialt carcinom, men man vet ikke om de kan brukes om hverandre uavhengig av legemiddel som skal brukes
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Immunterapi er behandling som er kommet for å bli ved flere kreftsykdommer og indikasjonene samt antall ulike kombinasjonsregimer øker. En test som kan

	selektere ut pasienter som skal ha behandling hvor effekten forventes å være god basert på PD-L1 uttrykk, er lenge etterspurt og gir mulighet for å gi behandling til rett pasient og ikke minst avstå fra kostbar behandling til pasient som forventes ikke å ha effekt av behandling. Den rette pasienten kan forventes enda bedre effekt og lenger levetid ved ny behandling gitt på rett indikasjon
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heidi Knobel	Seksjonsoverlege dr. med	Kreftklinikken St. Olavs Hospital,

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_049

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom. Flere tester kan være aktuelle, og disse bør vurderes opp mot denne aktuelle testen. Det bør også vurderes om de ulike testene kan benyttes i kombinasjon med andre PD-1/PDL-1 hemmere mot urotelialt karsinom.

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

Navn:
E-post:sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Kostnader til test bør ses opp mot vurdering av legemiddel ID 57
--

Saksnummer: 145-20

Innspill til Bestillerforum RHF om oppdrag vedrørende diagnostiske tester (ref. ID2019_074)

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet og oppnevnte fageksperter
Dato:	21.09.2020

Hva saken omhandler i korte trekk

- Folkehelseinstituttet vil orientere om status for arbeidet med oppdraget om en fullstendig metodevurdering av diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling (ref. ID2019_074).
- Folkehelseinstituttet foreslår i samråd med involverte fageksperter at det gjøres et innledende arbeid og leveres en rapport som skisserer mulige innretninger på metodevurderinger av diagnostiske tester.
- Rapporten vil beskrive viktige veivalg som Bestillerforum RHF må ta stilling til for videre oppdrag på området.
- Fageksperter som er involvert uttrykker bekymring for om de har tilstrekkelig tid og ressurser til å bidra i arbeidet. Bestillerforum RHF og fagdirektørene bes om å bidra til å legge til rette for dette.

Bakgrunn for saken

Bestillerforum RHF ga Folkehelseinstituttet i oppdrag om å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling i sitt møte den 17.6.2019 (https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%2028%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll%20Bestillerforum%20RHF_170619.pdf). FHI har hatt et tett samarbeid med det nasjonale kompetansenettverket for persontilpasset medisin om oppdraget. Det har vært en grundig prosess for oppnevning av fageksperter fra de regionale helseforetakene, hvor det nasjonale kompetansenettverket hadde anledning til å fremme forslag til fageksperter, ellers fulgte rekrutteringen av fageksperter ordinær prosess for oppnevning hos det respektive RHF. Fageksperter fra samtlige helseregioner ble oppnevnt og var på plass 5. juni 2020, i alt 14 eksperter.

FHI avholdt oppstartsmøte med fagekspertene den 25. juni d.å., og oppfølgende møte den 27. august d.å. Hovedtema i møtene har vært drøftinger om en hensiktsmessig innretning på oppdraget. FHI og fagekspertene foreslår at leveransen på dette oppdraget ikke løses gjennom en fullstendig metodevurdering. Det er enighet om at før en går inn i konkrete problemstillinger om metodevurderinger for diagnostiske tester til bruk ved valg av kreftbehandling, er det behov for et innledende arbeid mellom utrederinstans FHI og fagekspertene om hvordan denne type oppdrag bør løses på en måte som er nyttig for

spesialisthelsetjenesten, og sikre at leverte produkter (metodevurderinger) ivaretar beslutningstakernes behov og korrelasjonen til innkjøp, samtidig som de er transparente og åpner for innspill fra industri, pasientforeninger osv.

Ettersom metodevurderinger for diagnostiske tester ofte utføres parallelt med metodevurderinger for et nytt medikament innen kreftbehandling vil det fra fagekspertenes side være viktig at det tas høyde for flere særnorske forhold i slike metodevurderinger. For eksempel vil det i det norske helsevesen ha betydning om man kan benytte eksisterende teknologi og kompetanse i sykehusene, om ny teknologi eller nytt testprinsipp kan utføres i sykehusenes laboratorier eller om man er avhengig av eksternt, privat laboratorium f.eks. fra utlandet. Forsendelsesmuligheter og hvordan og med hvilke detaljer testsvar formidles, vil også ha betydning. I tillegg vil man ved mange tester ha sensitive pasientdata (særlig ved DNA/RNA sekvensering) og håndtering av dette må også vurderes. Mange metoder vil sannsynligvis representere en utvidelse av eksisterende diagnostikk særlig ved gensekvensering og det vil da være uhensiktsmessig å gjennomføre en større (fullstendig) metodevurdering.

Fra et metodevurderingsståsted er det derfor behov for å gjennomgå og drøfte hva som kan være et hensiktsmessig rammeverk for metodevurderinger. Fagekspertene ønsker også å ha en drøfting på hvordan de kan bidra inn i metodevurderingsarbeidet, hvilke typer av problemstillinger som vil være nyttige å fokusere på, tilrettelegging for fagekspertenes bidrag inn i prosessene (frikjøp o.l.), interessekonflikter en kan stå overfor i det kliniske arbeidet på feltet (eks. at pasienthensyn vil kunne få større oppmerksomhet enn kostnadsnytte).

Forslag til løsning

Fagekspertene og FHI foreslår at som et første trinn i arbeidet på dette feltet, utarbeider en rapport i felleskap som belyser utfordringer som skissert ovenfor og forslag på hvordan det kan løses. En slik rapport kan gi et viktig underlag for Bestillerforum RHF om valg og innretning på videre oppdrag innen persontilpasset medisin.

Rapportinnhold og skriveansvar

Det foreslås at samarbeidet mellom interne medarbeidere fra FHI og eksterne fageeksperter styrkes ved at partene går sammen om å avklare hvilke hovedtema som bør vektlegges med utgangspunkt i arbeidsversjonene som allerede er utformet av FHI, og inneholder tematiske områder som anses aktuelle å inkludere i rapportarbeidet. En aktiv deltagelse fra fageeksperter vil sikre at rapporten har relevant faglig innhold. Samtidig vil arbeidet med rapporten kunne være ressurskrevende for fagekspertene, og det er ønskelig at Bestillerforum i samarbeid med RHF-ene/HF-ene ser på muligheten til frikjøp av fageeksperter til prosjektet. FHI følger opp tilrettelegging.

Tidsperspektiv

Det har inntruffet forsinkelser med å iverksette arbeidet med dette oppdraget (se over). Det tas sikte på å ferdigstille den foreslåtte rapporten innen februar 2021.

Saksnummer: 146-20

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	10.09.2020

Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID 2019_013, ID2019_029 og ID2019_119.

Hva saken omhandler i korte trekk

Når markedsførings tillatelsen(MT) for en legemiddelindikasjon er endelig avklart kan det være behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum RHF her om at følgene presisering er foretatt:

ID2019_013 Trifluridine tipiracil (Lonsurf) – Behandling av kreft i magesekken.

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF 25.02.2019: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken.

Dette ble 10.09.2020 endret / presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridine/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroøsofagaloovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.

ID2019_029 Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft.

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (26.08.2019): Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for larotrectinib (Vitrakvi) ved NTRK (neurotropisk tropomyosin reseptor kinase)-fusjongen positiv kreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

Dette ble 10.09.2020 endret / presisert til: En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for larotrectinib (Vitrakvi) for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK- fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

ID2019 119 Entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft.

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (16.12.2019): En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Dette ble 10.09.2020 endret / presisert til: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Se vedlegg fra Statens legemiddelverk for ytterligere informasjon

Saksnummer: 146-20 (vedlegg)

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.08.2020

ID2019_013 – Trifluridine tipiracil (Lonsurf) – Behandling av kreft i magesekken

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår å endre tittel på bestilling ID2019_013 til å spesifisere sykdomsstadiet og behandlingslinje for å reflektere godkjent indikasjon for trifluridine tipiracil (Lonsurf).

Bakgrunn for saken

Endelig godkjent indikasjon for trifluridine tipiracil (Lonsurf) er som monoterapi til behandling av voksne med metastaserende magekreft, inkl. adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_013

For å tydeliggjøre hvilke sykdomsstadiet og behandlingslinje denne metodevurderingen gjelder bør tittel på bestillingen reflektere godkjent indikasjon av trifluridine tipiracil (Lonsurf).

Legemiddelverket foreslår å endre ordlyd på bestilling fra:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridine/tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken.

Til ny bestillingsordlyd:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridine/tipiracil (Lonsurf) til behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom.

Saksnummer: 146-20 (vedlegg)

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.08.2020

ID2019_119- Entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Det ble i ID2019_119 bestilt en hurtigmetodevurdering til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. Entrectinib har nå fått endelig indikasjon, som begrenser behandlingen til pasienter som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer, og Legemiddelverket mener dette bør gjenspeiles i bestillingene.

Bakgrunn for saken

ID2019_119 Entrectinib ble bestilt 16.12.2019, med indikasjonen behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft.

Entrectinib (Rozlytrek) fikk positiv opinion hos EMA 28. mai 2020 med indikasjon hentet fra preparatomtalen:

«Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon,

- og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
- som ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer
- som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.»

Indikasjonene er lik som larotrectinib, bortsett fra at entrectinib kun har indikasjon til pasienter over 12 år, mens larotrectinib har indikasjon uavhengig av alder.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_119

Legemiddelverket forslår derfor at bestillingen presiseres til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten

ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Saksnummer: 146-20 (vedlegg)

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30. juni 2020

ID2019_029 – Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er bestilt hurtigmetodevurdering av larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. Preparatet har nå fått endelig indikasjon, som begrenser behandlingen til pasienter som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer, og Legemiddelverket mener dette bør gjenspeiles i bestillingene.

Bakgrunn for saken

Larotrectinib ble bestilt 28.08.2019, med indikasjonen behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft.

Larotrectinib (Vitrakvi) fikk markedsføringstillatelse 18.10.2020 med indikasjon:

VITRAKVI, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK)-fusjonsgen

- som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet og
- som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for (se pkt. 4.4 og 5.1).

Indikasjonene er like som for entrectinib, bortsett fra at entrectinib kun har indikasjon til pasienter over 12 år, mens larotrectinib har indikasjon uavhengig av alder.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_029

Legemiddelverket forslår derfor at bestillingen presiseres til:

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for larotrectinib (Vitrakvi) for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, **ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer**, eller til pasienter

med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

Saksnummer: 147-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	07.09.2020

Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2016_074, ID2019_067 og ID2020_001

Hva saken omhandler i korte trekk

Markedsføringstillatelsen (MT) for indikasjon er trukket og dette er vurdert som grunnlag for å avbestille metodevurdering. Orienterer her Bestillerforum RHF om at følgende oppdrag avbestilles:

- **ID2016_074 Vosaroxin (Qinpresso) i kombinasjon med cytarabin til behandling av residiv og refraktær akutt myelogen leukemi.** Opprinnelig oppdrag fra 24.10.2016: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vosaroxin (Qinpresso) i kombinasjon med cytarabin til behandling av residiv og refraktær akutt myelogen leukemi. Nytt virkestoff. MT trukket. Lenke til EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/qinprezo>
- **ID2019_067 Plazomicin (Zemdri) til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner.** Opprinnelig oppdrag fra 17.06.2019: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner. Nytt virkestoff. MT trukket. Lenke til EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/zemdri>
- **ID2020_001 Abicipar Pegol til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD).** Opprinnelig oppdrag fra 24.02.2020: En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abicipar pegol til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD). Nytt virkestoff. MT trukket. Lenke til EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/rayoqta>

Saksnummer: 148-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	11. september 2020

Rapport - ID2019_060 Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Hva saken omhandler i korte trekk

Metodevurdering og prisnotat er ferdigstilt for ID2019_060_Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Rapporten er også utkvittert av Bestillerforum RHF.

Legemiddelet har ikke markedsføringstillatelse (MT) i EU/EØS, men er godkjent av FDA i USA til forebygging av tilbakefall av opioidavhengighet og alkoholisme under handelsnavnet Vivitrol

Saken settes opp i Bestillerforum RHF for å avklare videre prosess.

[Lenke til publisert rapport og prisnotat](#)

Saksnummer: 149-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	09.09.2020

Forslag til ny produktportefølje ved Folkehelseinstituttet

Bakgrunn for saken

Som ledd i Folkehelseinstituttets (FHI) utviklingsplan for å levere mer effektive og relevante metodevurderinger, har FHI utarbeidet forslag til ny produktportefølje for leveransene i Nye metoder. Den nye produktporteføljen reflekterer praksis som FHI har utviklet over tid gjennom bestillinger fra og leveranser til Bestillerforum RHF, samt innspill fra fagdirektørene og andre aktører i systemet. Den nye porteføljen har flere og mer differensierte produkter enn tidligere og legger til rette for større tilpasning av produkt etter behov. Dette skal føre til mer relevante metodevurderinger og bedre ressursbruk.

Selv om bestillinger til og leveranser fra FHI og Legemiddelverket kan være ulike, er det forsøkt å få FHIs nye produktportefølje til å samsvare med Legemiddelverkets produktportefølje i så stor grad som mulig.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Den utvidede produktporteføljen består av tre hovedprodukter med ulike løp:

1. Fullstendige metodevurderinger
2. Hurtige metodevurderinger
3. Forenklede metodevurderinger
 - A: Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
 - B: Effekt og sikkerhet
 - C: Helseøkonomi
 - D: Kartlegging

1 og 2 vil normalt gi beslutningsgrunnlag ved å gi kunnskap om hvordan metoden svarer opp de tre prioriteringskriteriene, mens 3A-C normalt vil gi mer begrenset beslutningsstøtte og 3D primært bestillingsstøtte. Det siste innebærer at Bestillerforum RHF får et bedre grunnlag til å vurdere hvorvidt det skal bestille noen av de andre produktene og i så fall hvilket.

Det nye produktet i porteføljen, forenklede metodevurderinger, er produkter som utarbeides med en enklere metodologisk tilnærming enn fullstendige og hurtige metodevurderinger. Forenklinger i metodologisk tilnærming vil bidra til kortere saksbehandlingstid ved FHI. Bestillerforum RHF må i hvert enkelt tilfelle vurdere om en forenklet metodevurdering gir tilstrekkelig støtte til beslutning.

Oppgitt tidsbruk for de ulike produktene i forslaget er fra det tidspunktet bestillingen er tilstrekkelig spesifisert, fageksperter er oppnevnt og, der det er aktuelt, en dokumentasjonspakke er mottatt. FHI ønsker videre dialog med Bestillerforum RHF om tidsbruk og rutinene når det gjelder rekruttering av kliniske eksperter.

Utfyllende informasjon om de ulike produktene og eksempler på produkttyper er vedlagt.

Oppsummering:

Bestillerforum RHF kan med den nye produktporteføljen bestille fullstendige, hurtige og forenklede metodevurderinger. FHI vil jevnlig foreta evaluering av produktporteføljen basert på bestillinger fra Bestillerforum RHF, tilbakemeldinger fra Bestillerforum RHF, Beslutningsforum for nye metoder og andre aktører, og egne erfaringer.

Folkehelseinstituttets produktportefølje i Nye Metoder

Innholdsfortegnelse

Bakgrunn for endring av produktportefølje	2
Ny produktportefølje ved FHI.....	2
Kliniske eksperter	3
Brukermedvirkning	3
Tidsbruk for ulike produkter.....	3
Evaluering og utvikling av produktporteføljen	4
Detaljert beskrivelse av produktene i FHIs nye produktportefølje	5
Fullstendige metodevurderinger	5
Presisering av leveransen fra FHI	6
Hurtige metodevurdering.....	7
Presisering av leveransen fra FHI	7
Forenklede metodevurderinger	7
Presisering av leveransen fra FHI	8
Vedlegg 1. Involvering av kliniske eksperter i metodevurderinger ved Folkehelseinstituttet	10
Rutine for involvering av kliniske eksperter i metodevurderinger	10
Evaluering.....	10
Vedlegg 2. Brukermedvirkning i metodevurderinger ved Folkehelseinstituttet	11
Rutine for brukermedvirkning i metodevurderinger	11
Definisjon av «brukere»	11

Bakgrunn for endring av produktportefølje

Folkehelseinstituttet (FHI) – og tidligere Kunnskapssenteret – har levert metodevurderinger til Nye metoder fra opprettelsen av systemet i 2013. Gjennom dialog med Nye metoder, utvikling av systemet og vårt eget kontinuerlige forbedringsarbeid, har vi avdekket at det er behov for en presisering og utvidelse av FHIs produktportefølje knyttet til Nye metoder. Revideringen av FHIs produktportefølje vil bidra til mer effektive og ressursbesparende prosesser, fordi bestillingene blir tilpasset produktene som leveres.

På Nye metoders nettside (www.nyemetoder.no) står det: «*Nasjonalt gjennomføres hurtige, forenklede eller fullstendige metodevurderinger av Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet [...]»*. I tillegg står det: «*Noen ganger er det aktuelt å kartlegge en sak nærmere før man bestemmer seg for egnet nivå for en eventuell senere metodevurdering.*» Beskrivelsen av metodevurderinger på nettsiden skiller seg fra den opprinnelige systembeskrivelsen, der kun fullstendige og hurtige metodevurderinger (sammen med mini-metodevurderinger) beskrives. Nye metoder har gjennomgått en utvikling siden starten, og dette har foreløpig ikke blitt gjenspeilet i FHIs produktportefølje.

Gjennom bestillinger fra Bestillerforum RHF har FHI erfart at det ikke er nødvendig med like omfattende vurdering av alle metoder som går gjennom Nye metoder. FHI foreslår derfor å utvide produktporteføljen til å gjelde ulike varianter av forenklede metodevurderinger for beslutnings- og bestillingsstøtte.

Ny produktportefølje ved FHI

For at produktene ved FHI skal gjenspeile bestillingene fra Bestillerforum og være i tråd med den utviklingen som har vært i Nye metoder, vil FHIs nye produktportefølje bestå av tre hovedkategorier med ulike løp. De tre kategoriene er fullstendige, hurtige og forenklede metodevurderinger. I noen tilfeller vil FHI ha behov for å diskutere og/eller justere en bestilling underveis i prosessen. En slik korrespondanse med Bestillerforum RHF vil i det nye forslaget til produktportefølje kalles notat og ikke omtales videre i dette dokumentet.

Fullstendige metodevurderinger kan tjene som fullverdig beslutningsgrunnlag fordi den vitenskapelige dokumentasjonen utarbeides basert på en grundig metodologisk fremgangsmåte, og fordi den kan inneholde en utfyllende konsekvensvurdering. Hurtige metodevurderinger tjener også som fullverdig beslutningsgrunnlag, men skiller seg fra de andre metodevurderingene ved at de alltid inkluderer en dokumentasjonspakke fra en produsent. Fullstendige og hurtige metodevurderinger vil normalt gi kunnskap om hvordan metoden svarer opp mot de tre prioriteringskriteriene. De forenklede metodevurderingene kan tjene som beslutningsstøtte eller bestillingsstøtte, men ikke som fullverdig beslutningsgrunnlag. Dette fordi den forenklede metodologiske tilnærmingen innebærer risiko for å overse viktig vitenskapelig dokumentasjon og for feilvurderinger underveis. I tillegg vil eventuelle konsekvensvurderinger være mindre omfattende. Bestillerforum RHF må i hvert enkelt tilfelle vurdere om en forenklet metodevurdering gir tilstrekkelig støtte til beslutning.

FHIs produktportefølje med ulike løp omfatter:

1. Fullstendige metodevurderinger (beslutningsgrunnlag)
2. Hurtige metodevurderinger (beslutningsgrunnlag)
3. Forenklede metodevurderinger
 - A. Effekt, sikkerhet og helseøkonomi (beslutningsstøtte)
 - B. Effekt og sikkerhet (bestillingsstøtte)

- C. Helseøkonomi (beslutningsstøtte)
- D. Kartlegging (bestillingsstøtte)

De tre produktkategoriene med undergrupper vil, sammen med presisering av forskningsspørsmålet, gjenspeiles i metodevarslene og egnethetsvurderingene til Bestillerforum RHF.

Kliniske eksperter

I fullstendige metodevurderinger vil kliniske eksperter (oppnevnt av Nye metoder) bli invitert til å delta på møter ved FHI for å diskutere forskningsspørsmålet (populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall - PICO) og komme med innspill til bakgrunnskapittel og diskusjon. De vil også få lese gjennom prosjektplan og rapportutkast, og komme med kommentarer og innspill til disse utkastene.

I hurtige metodevurderinger vil kliniske eksperter (oppnevnt av Nye metoder) bli inkludert via en spørsmål og svar-tilnærming (Q&A). Dette innebærer at kliniske eksperter kan få regelmessige e-poster med spørsmål knyttet til problemstillingen som vurderes. I tillegg får de lese gjennom utkast til rapport og komme med kommentarer.

For forenklede metodevurderinger ønsker FHI å prøve ut Q&A-tilnærmingen. I tillegg ønsker vi å prøve ut innsamling av enkle data knyttet til f.eks. utbredelse i helsetjenesten via pre-definerte spørsmål tilpasset hver problemstilling. Nye tilnærminger for kontakt med kliniske eksperter utypes i vedlegg 1.

Brukermedvirkning

I fullstendige metodevurderinger vil brukere bli invitert til å delta på møter ved FHI for å diskutere forskningsspørsmålet (PICO) og komme med innspill til bakgrunnskapittel og diskusjon, på lik linje med kliniske eksperter. Brukerne vil også få lese gjennom prosjektplan og rapportutkast, og komme med kommentarer og innspill til utkastene.

For hurtige metodevurderinger vil brukere ha mulighet til å gi skriftlige innspill via et spørreskjema i startfasen av et prosjekt. I tillegg vil de få lese rapportutkast og komme med kommentarer. Denne tilnærmingen ønsker FHI også å prøve ut i forenklede metodevurderinger.

Brukermedvirkningen synliggjøres ved å beskrive hvordan brukerne har vært involvert.

Brukermedvirkning er viktig for å definere hvilke utfallsmål som er viktige for brukergruppen. Vi vil tilstrebe å diskutere kunnskapsgrunnlaget for utfallsmålene som er viktige for brukergruppen, og beskrive hvordan resultatene kan ha betydning for brukernes dagligliv. Rutinene for brukermedvirkning i metodevurderinger og definisjon av brukere, er beskrevet i vedlegg 2.

Tidsbruk for ulike produkter

Produktene i de ulike produktkategoriene kategoriseres ut fra metodologisk tilnærming, og dette påvirker tidsbruken. Med den nye kategorien forenklede metodevurderinger, vil det være mulig å levere rapporter med korte tidsfrister («rapid response»). Tidsbruk for ulike produkter med ulike løp, presenteres i tabell 1. Tidsbruken er her oppgitt fra det tidspunktet bestillingen er tilstrekkelig spesifisert (med PICO) og fageksperter er oppnevnt der det er aktuelt, dvs. det tidspunkt der FHI kan starte sitt arbeid.

Tabell 1. Produktportefølje ved FHI

Produkt og ulike løp	Tidsbruk	Funksjon og konsekvens
1. Fullstendige metodevurderinger	180 – 360 dager fra en PICO er avtalt med Bestillerforum RHF og kliniske eksperter er oppnevnt	Beslutningsgrunnlag. Kunnskapsgrunnlag for beslutninger og oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer. Understøtte innkjøpsprosesser.
2. Hurtige metodevurderinger	180 dager fra mottatt dokumentasjonspakke	Beslutningsgrunnlag. Kunnskapsgrunnlag for beslutninger og oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer. Understøtte innkjøpsprosesser.
3. Forenklete metodevurderinger A. Effekt sikkerhet og helseøkonomi B. Effekt og sikkerhet C. Helseøkonomi D. Kartlegging	30 – 180 dager fra en PICO er avtalt med Bestillerforum RHF og kliniske eksperter er oppnevnt	Løp A, B og C: Beslutningsstøtte, men svakere beslutningsgrunnlag fordi det gjøres metodologiske forenklinger i utarbeidelsen. Kunnskapsstøtte for beslutninger og oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer. Understøtte innkjøpsprosesser. Løp D: Bestillingsstøtte for mulig bestilling av andre FHI-produkter.

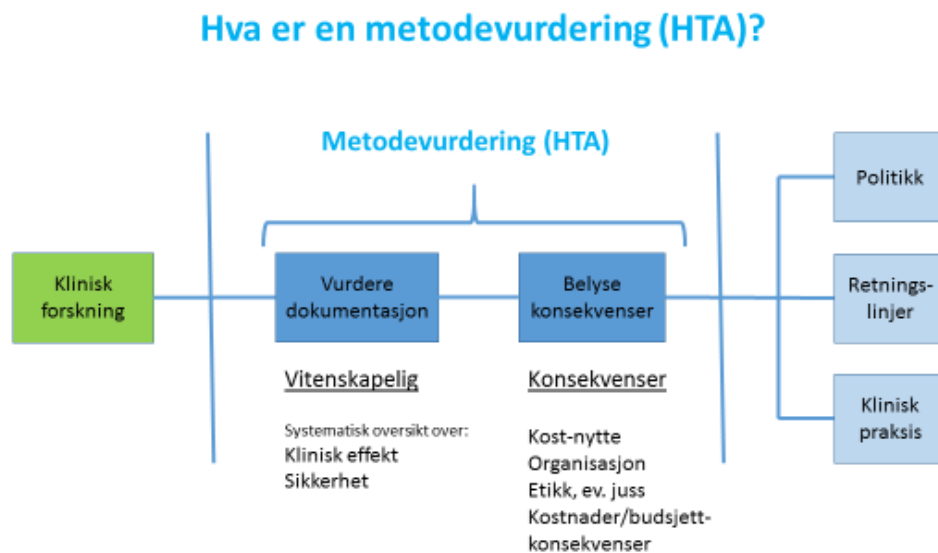
Evaluering og utvikling av produktporteføljen

FHI vil jevnlig foreta evaluering av produktporteføljen basert på bestillinger og tilbakemeldinger fra Bestillerforum RHF og andre aktører. Bestillinger om samarbeid mellom SLV og FHI for diagnostikk, er eksempel på bestillinger som må evalueres med tanke på utvikling av produktporteføljen.

Evalueringen kan legges til FHIs årsrapportering til Nye metoder.

Detaljert beskrivelse av produktene i FHIs nye produktportefølje

Metodevurderinger er systematiske oversikter og/eller konsekvensvurderinger som skal danne grunnlag for påfølgende beslutninger og anbefalinger om innføring og bruk av metoder. En samlet vurdering av den vitenskapelige dokumentasjonen og konsekvensene besvarer best prioriteringskriteriene. Metodevurdering omtales internasjonalt som Health Technology Assessment (HTA, figur 1).



FIGUR 1. HVA ER EN METODEVURDERING

Fullstendige metodevurderinger kjennetegnes av å ha en grundig, transparent og systematisk tilnærming med omfattende intern og ekstern fagfelleevaluering, og involvering av kliniske eksperter og brukere. Hurtige metodevurderinger er metodevurderinger der produsentene har sendt inn dokumentasjonspakke.

Produktkategorien forenklede metodevurderinger gjennomføres med en mindre omfattende metodologisk tilnærming enn ved fullstendige metodevurderinger, ofte med én effektmedarbeider eller helseøkonom, kontakt med kliniske eksperter (oppnevnt av Nye metoder) og brukere via en spørsmål og svar-tilnærming, og mindre omfattende fagfelleevaluering.

Vi gir her en utfyllende beskrivelse av de ulike produktkategoriene og hvordan de er tilpasset produktbeskrivelsene hos Nye metoder.

Fullstendige metodevurderinger

Fullstendige metodevurderinger beskrives hos Nye metoder som:

«En fullstendig metodevurdering er en omfattende systematisk vurdering av nye eller etablerte metoder der både effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet gjennomgås og vurderes. Vurderingen omfatter ofte også spørsmål vedrørende etiske, juridiske, organisatoriske og samfunnsmessige konsekvenser.» (www.nyemetoder.no)

FHI benytter den samme definisjonen som Nye metoder om fullstendige metodevurderinger, men åpner for vurdering av «...effekt, sikkerhet og/eller kostnadseffektivitet...». Nedenfor gir vi en beskrivelse av hva dette betyr i praksis.

Presisering av leveransen fra FHI

Fremgangsmåte ved fullstendige metodevurderinger:

- Grundig og transparent prosess der:
 - Prosjektplan og søkestrategi fagfellevalueres.
 - Flere (minimum to) går separat gjennom og vurderer vitenskapelig dokumentasjon i ulike trinn
 - Helseøkonomisk evaluering gjennomføres av 2 helseøkonomer og fagfellevalueres av en annen helseøkonom internt
 - Beregning av alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet) og budsjettberegning
 - Andre områder (etikk, organisering, jus el.l) gjennomføres i tråd med internasjonale standarder (eks. som beskrevet i EUnetHTA Core Model®)
- Faggruppe bestående av kliniske eksperter (oppnevnt av Nye metoder) og brukere.
- Fagfellevurdering av metodevurderingsrapporten internt og eksternt (én av de eksterne fagfellene skal være helseøkonom hvis metodevurderingen inneholder helseøkonomi) før oversendelse til Nye metoder og senere publisering.
- Den grundige metodologiske tilnærmingen og den omfattende fagfellevurderingen gjør at metodevurderingene kan kvalifisere for registrering i PubMed.

Ulike løp i en fullstendig metodevurdering (**kan være ett av følgende**):

- a) Effekt, sikkerhet og helseøkonomi:
 - En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet utarbeidet av FHI, og en helseøkonomisk evaluering
 - En eksisterende metodevurdering eller systematisk oversikt vurdert av FHI, og en helseøkonomisk evaluering
 - Oversikt over systematiske oversikter, og en helseøkonomisk evaluering
 - Narrativ oppsummering av én eller flere enkeltstudier med kontrollgruppe, og en helseøkonomisk evaluering
 - Enkeltmetoder der det finnes flere leverandører, uavhengig av om én eller flere leverandører sender dokumentasjonspakke eller ikke, med effekt, sikkerhet og helseøkonomi utarbeidet av FHI
 - Enkeltmetoder uten dokumentasjonspakke, med effekt, sikkerhet og helseøkonomi utarbeidet av FHI
- b) Effekt og sikkerhet, i tillegg til konsekvensvurderinger knyttet til helseøkonomi, etikk, organisering, sosiale vurderinger og/eller jus, utarbeidet av FHI eller i samarbeid med kliniske fageksperter.
- c) Effekt og sikkerhet
- d) Helseøkonomisk evaluering

Hurtige metodevurdering

Hurtige metodevurderinger beskrives av Nye metoder som:

«En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering med fokus på effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Ved hurtig metodevurdering er det fortrinnsvis produsenten / leverandøren som sender inn dokumentasjon og utarbeider nødvendige analyser.»
(www.nyemetoder.no)

FHI benytter den samme definisjonen som Nye metoder om hurtige metodevurderinger og nedenfor gir vi en beskrivelse av hva dette betyr i praksis.

Presisering av leveransen fra FHI

Enkeltmetoder med dokumentasjonspakke fra en leverandør for metoder som ikke er legemidler.

Fremgangsmåte ved hurtige metodevurderinger:

1. Vurdering av innsendt dokumentasjon fra leverandører, unntatt når:
 - Det er flere leverandører. Da utarbeider FHI en fullstendig metodevurdering (se Fullstendige metodevurderinger), uavhengig av om leverandørene leverer dokumentasjonspakke eller ikke
 - Leverandør ikke sender dokumentasjonspakke. Da kan FHI utarbeide en fullstendig eller forenklet metodevurdering om enkeltmetoder.
2. Beregning av alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet) og budsjettberegning.
3. Spørsmål og svar (Q&A) tilnærming med kliniske eksperter (oppnevnt av Nye metoder).
4. Involvering av brukere gjennom skriftlige innspill via et spørreskjema i starten av metodevurderingen.
5. Ekstern fagfellevurdering av ferdig rapport.

Forenklete metodevurderinger

Nye metoder skriver på sine nettsider at Legemiddelverket leverer ulike former for forenklete metodevurderinger til systemet. Grunnen til dette er at:

«Det er [...] ikke nødvendig med en like omfattende vurdering av alle nye legemiddelindikasjoner.» (www.nyemetoder.no)

FHI erfarer, på bakgrunn av bestillinger fra Bestillerforum RHF, at det heller ikke for ikke-legemidler alltid er behov for like omfattende vurderinger, og foreslår derfor denne nye produktkategorien også for FHI. Dette betyr at alle metodevurderinger som ikke oppfyller kriteriene for fullstendig eller hurtig metodevurdering plasseres i gruppen av forenklet metodevurdering. Innholdet, omfanget og tilnærmingen i disse metodevurderingene kan variere fra formidlinger til mer omfattende produkter. Den forenklete metodologiske tilnærmingen kan bidra til at enkelte rapporter kan leveres raskt («rapid response»). Tabell 2 viser en skematisk oversikt over mulig innhold i de vanligste forenklete metodevurderingenes ulike løp.

Løp	Elementer	Forklaring
Løp A Beslutnings- støtte	Effekt, sikkerhet og helseøkonomi	Sammenfatning eller formidling av forskningsbasert kunnskap og helseøkonomisk vurdering (kostnadsbeskrivelse, enkel kostnadsanalyse / budsjettkonsekvensanalyse eller om mulig oppdatering av eksisterende helseøkonomisk modell) med mindre omfattende metode enn ved en fullstendig metodevurdering. Utføres av én forsker og én (-to) helseøkonom (-er). Innspill på PICO fra kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder. Rapporten blir gjennomgått av kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder.
Løp B Beslutnings- støtte	Effekt og sikkerhet	Sammenfatning eller formidling av forskningsbasert kunnskap med mindre omfattende metode enn ved en fullstendig metodevurdering. Utføres av én forsker. Innspill på PICO fra kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder. Rapporten blir gjennomgått av kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder.
Løp C Beslutnings- støtte	Helseøkonomi	Helseøkonomisk vurdering (kostnadsbeskrivelse, enkel kostnadsanalyse / budsjettkonsekvensanalyse eller om mulig oppdatering av eksisterende helseøkonomisk modell) med mindre omfattende metode enn ved en fullstendig helseøkonomisk evaluering. Utføres av én eller to helseøkonomer. Rapporten kan bli gjennomgått av kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder.
Løp D Bestillings- støtte	Kartlegging – effekt, sikkerhet og/eller helseøkonomi eller organisering og bruk i helsetjenesten	Systematisk litteratursøk med sortering, formidling av resultater fra litteraturen og lenke til fulltekstartikler. Kan også innebære en kartlegging av eksisterende praksis og vurdering av relevans for norske forhold. Utføres av én forsker og/eller én helseøkonom. Innspill fra kliniske eksperter oppnevnt av Nye metoder.

PICO = populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall

Tabell 2. Skjematisk oversikt over forenklete metodevurderinger

Presiseringen av produktene i produktkategorien under, er ikke uttømmende. Hvis det over tid bestilles mange andre varianter i denne produktkategorien, vil listen over presiseringer av leveransen fra FHI kunne utvides.

Presisering av leveransen fra FHI

Forenklete metodevurderinger har forenklet metodikk og består av ulike løp:

- A. Effekt, sikkerhet og helseøkonomi (beslutningsstøtte)
- B. Effekt og sikkerhet (beslutningsstøtte)
- C. Helseøkonomi (beslutningsstøtte)
- D. Kartlegging (bestillingsstøtte)

Forenklet metodikk innebærer:

- Prosjektplan kan bli publisert, men er ikke grundig fagfellevurdert
- Avgrenset litteratursøk, fagfellevurdering er ønskelig, men ikke obligatorisk

Forslag

- 1 (– 2) effektmedarbeider(e)
- 1 (– 2) helseøkonom(er)
- Spørsmål og svar (Q&A) tilnærming til fageksperter (oppnevnt av Nye metoder), og enkle kartleggingskjema til fagekspertene der dette er relevant
- Eventuelt involvering av brukere gjennom skriftlige innspill via et spørreskjema i starten av metodevurderingen
- Rapportene kan bli gjennomgått av norske fagfolk på området før publisering
- Enkel godkjenningssprosedyre i tråd med ledelsens til enhver tids besluttede godkjenningssprosedyre

De ulike løpene i forenklede metodevurderinger kan omfatte, men er ikke begrenset til:

- Løp A: Effekt, sikkerhet og helseøkonomi:
 - Oppsummering og vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (som beskrevet i løp C)
 - Formidling av en metodevurdering eller systematisk oversikt med tilleggsopplysninger om relevant nasjonal kontekst
- Løp B: Effekt og sikkerhet:
 - Oppsummering av effekt og sikkerhet
 - Formidling og GRADE-vurdering av en metodevurdering eller systematisk oversikt
- Løp C: Helseøkonomi:
 - Forenklet helseøkonomisk vurdering (kostnadsbeskrivelse, enkel kostnadsanalyse / budsjettkonsekvensanalyse) tilpasset norske forhold.
 - Helseøkonomisk tilleggsvurdering (oppdatering av eksisterende helseøkonomisk modell) tilpasset norske forhold
 - Oppsummering av andres helseøkonomiske evalueringer
- Løp D: Kartlegging:
 - Litteratursøk med sortering i relevante kategorier for å kartlegge dokumentasjonsgrunnlaget for en bestemt problemstilling og presentasjon av forfatternes resultater
 - Enkel kartlegging av utbredelse i helsetjenesten (organisering) og/eller identifisere kapasitet i helsetjenesten (organisering)

Kan også inkludere:

- Mini-metodevurdering i samarbeid med FHI
 - Bruk av mini-metodevurderingsmalen som er utarbeidet for de regionale helseforetakene.
 - Medarbeidere fra FHI samarbeider med fagpersoner på sykehusene.
 - Ingen metaanalyser på spørsmål om effekt og sikkerhet, eller kostnadseffektivitetsanalyser.
 - Avsnittene «organisasjon» og «økonomiske aspekter» kan tilpasses til å gjelde nasjonale beslutninger.

Vedlegg 1. Involvering av kliniske eksperter i metodevurderinger ved Folkehelseinstituttet

Rutine for involvering av kliniske eksperter i metodevurderinger

Folkehelseinstituttet har tradisjonelt inkludert kliniske eksperter som del av metodevurderingsgruppen ved møter i oppstartsfasen av en metodevurdering, og som bidragsyttere i metodevurderingene underveis i prosessen. Involveringen har hovedsakelig vært for å utforme forskningsspørsmålet ved å komme med innspill til populasjon (P), intervensjon (I), sammenligning (C) og utfall (O), såkalt PICO. I tillegg har de kliniske ekspertene bidratt gjennom skriftlige innspill til prosjektplanutkast og rapportutkast. De kliniske ekspertene har også fungert som eksterne fagfeller til prosjektplanutkast. Ekstern fagfellevurdering av utkast til metodevurderingsrapport har blitt utført av andre kliniske eksperter som Folkehelseinstituttet har engasjert uavhengig av systemet Nye metoder.

Som følge av endring i Folkehelseinstituttets produktportefølje for oppdrag til Nye metoder, foreslås det en mer differensiert involvering av kliniske eksperter i metodevurderingene fra Folkehelseinstituttet, som beskrevet nedenfor.

1. Deltakelse i metodevurderingsgruppen
 - a. Hovedsakelig aktuelt for:
 - i. Fullstendige metodevurderinger
2. Spørsmål og svar-tilnærming (Q&A) for avklaring av PICO og relevante spørsmål underveis i prosjektet
 - a. Aktuelt for:
 - i. Hurtige metodevurderinger
 - ii. Forenklede metodevurderinger, løp A-D
3. Pre-definerte spørsmål, det vil si spørsmål tilpasset hvert enkelt prosjekt
 - a. Aktuelt for:
 - i. Fullstendige metodevurderinger der det etterspørres en enkel kartlegging av norsk praksis
 - ii. Forenklede metodevurderinger, løp A-D, der det etterspørres en enkel kartlegging av norsk praksis

Evaluerings

De ulike involveringstilnærmingene til kliniske eksperter kan bli evaluert ved å intervju eller sende spørreskjema til Bestillerforum RHF, kliniske eksperter som har vært involvert i metodevurderingene og lagledere som har utarbeidet metodevurderingene ved Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet bør ha utarbeidet minst 10 metodevurderinger hvor ulike tilnærminger har blitt brukt før en evaluering.

Vedlegg 2. Brukermedvirkning i metodevurderinger ved Folkehelseinstituttet

Rutine for brukermedvirkning i metodevurderinger

- Involvere brukere i alle metodevurderinger der det er mulig og hensiktsmessig
- Ha en transparent prosess for identifisering av brukere
- Benytte to tilnærminger for brukermedvirkning:
 - Tilbud om deltakelse i prosjektmøter på lik linje med andre eksterne eksperter
 - Tilbud om å gi skriftlige innspill via et spørreskjema
- Synliggjøre brukerperspektivet i metodevurderingene gjennom å:
 - beskrive hvordan brukerne har vært involvert
 - inkludere utfallsmål som er viktige for brukergruppen
 - diskutere kunnskapsgrunnlaget for utfallsmålene som er viktige for brukergruppen, og diskutere hvordan resultatene i metodevurderingen kan ha betydning for brukernes dagligliv

Definisjon av «brukere»

Mange aktører bruker metodevurderinger som er utarbeidet av FHI, både Bestillerforum RHF, Beslutningsforum RHF, Sykehusinnkjøp RF, ansatte i helsetjenesten, pasienter, pårørende og befolkningen generelt.

Når det gjelder brukermedvirkning i metodevurderinger som leveres til Nye metoder, benytter FHI samme definisjon som Nye metoder. I Nye metoder, defineres «brukere» som «en pasient, tidligere pasient eller pårørende, og de som representerer disse».

Saksnummer 150-20

Retningslinje for innsending av dokumentasjon medisinsk utstyr, diagnostiske metoder til Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet gjennomfører en høring.

Til orientering.

Saksnummer 151-20

Fullstendig metodevurdering fra FHI om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon». Høring avsluttet.

Videre prosess til drøfting.

Saksnummer: 152-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder
Dato:	11. september 2020

Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – statusrapport

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF er styringsgruppe for prosjektet og gis her en orientering om status.

Prosjektet planlegges gjenoppstartet. Det er behov for bistand i planleggingsarbeidet fra avdeling e-helse og teknologi i Helse Sør-Øst. Planleggingen består blant annet av å vurdere hvilke andre prosjekter konseptet bør ses i sammenheng med samt å foreslå eventuelle tilpasninger i leveransene til konseptet som følge av dette. Avdeling e-helse og teknologi i Helse Sør-Øst RHF har parallelt begynt arbeidet med å se på bemanningsløsning. Oppstartstidspunkt avhenger av resultatet av dette arbeidet og er fortsatt usikkert.

Status

- Avdeling e-helse og teknologi i Helse Sør-Øst RHF har startet dialog med Sykehuspartner HF om bemanning til prosjektet (prosjektleder og arkitektressurs).
- Prosjektet bemannes enten internt fra Sykehuspartner eller det rekrutteres en ekstern konsulent, eventuelt en kombinasjon av disse løsningene.
- Sekretariatet venter på vurderinger av hvilke andre prosjekter konseptet må ses i sammenheng med siden det kan få konsekvenser for gjennomføringen av og leveransene til konseptet.
- Oppstartstidspunkt og varighet er usikkert og vil avhenge av ressurser til planleggingsarbeid og valgt bemanningsløsning.

Saksnummer 153-20

Eventuelt