

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Video-/telefonkonferanse
- Tidspunkt:** Mandag 27. september kl. 12:00 – 13:15
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
- Kopi:** Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Öorthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 170-21	Protokoll fra møte 30. august 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 171-21	Forslag: ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft	<i>Til drøfting.</i>
Sak 172-21	Forslag: ID2021_104 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Revurdering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 173-21	Forslag: ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner.	
Sak 174-21	Metodevarsel: ID2021_106 Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 175-21	Metodevarsel: ID2021_107 Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 176-21	Metodevarsel: ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 177-21	Metodevarsel: ID2021_109 Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 178-21	Metodevarsel: ID2021_110 Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 179-21	Metodevarsel: ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.	<i>Til drøfting. Utsatt fra forrige møte.</i>
Sak 180-21	Metodevarsel: ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt.	<i>Til drøfting. Utsatt fra forrige møte.</i>
Sak 181-21	Håndtering av ulike oppdrag med Ibrutinib til førstelinjebehandling av pasienter med KLL: ID2016_002, ID2019_026, ID2020_033 og ID2020_035. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 182-21	ID2020_086 Dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 183-21	ID2018_071 Lutetium 177 – PSMA - basert behandling av prostatakreft. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 184-21	ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi - bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Oppfølging av beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra Folkehelsinsituttet.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 185-21	Brukerrepresentasjon i Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra sekretariatet for nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 186-21	Webinarserie om Nye metoder. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering</i>
Sak 187-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2017_033, ID2020_067. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder	<i>Til orientering.</i>
Sak 188-21	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder - 30.08.2021

man. 30 august 2021, 13.15 - 14.45

Grev Wedels plass 5 / Teams

Deltakere

Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Lars Eikvar, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Kirsti Hjelme, Asbjørn Mack, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Marianne Saugestad, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Michael Vester, To personer fra Proba samfunnsanalyse deltok som observatører i møtet.

Fraværende

Björn Gustafsson

Møteprotokoll

Sak 145-21 Protokoll fra møte 21. juni 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 21.06.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 146-21 Forslag: ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose - Revurdering. Til drøfting.

Leverandør har i forslaget signalisert at de har utviklet en ny helseøkonomisk modell.

Nytt pristilbud og ny helseøkonomisk modell, inkludert foreslått stoppregel fra leverandør, endrer med stor sannsynlighet ikke den tidligere beslutningen i saken. Det er nødvendig med en vesentlig prisreduksjon for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren oversender den nye helseøkonomisk modellen de har utviklet til Statens legemiddelverk for velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose. Statens legemiddelverk gjennomfører en metodevurdering på hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 147-21 Forslag: ID2021_103 Budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt. Til drøfting.

Tilbakefallsraten uten aktiv behandling er høy, og pasienter som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med budesonid (Jorveza) behandles i dag med gjentatte kurer innenfor allerede innført indikasjon (induksjon av remisjon).

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 148-21 Metodevarsel: ID2021_089 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk makulaødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fluocinolonacetonid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk makulaødem som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 149-21 Metodevarsel: ID2021_090 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 150-21 Metodevarsel: ID2021_091 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos barn. Til drøfting.

Dokumentasjonsgrunnlaget er tynt.

Det er gitt innspill fra fagmiljøet om at det er svært få pasienter som vil være aktuelle for denne behandlingen i Norge, og at disse pasientene vil ha tilgang til denne behandlingen gjennom kliniske studier.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en metodevurdering fordi omfanget er lite og faglige innspill peker på at bruken er begrenset til kliniske studier.

Sak 151-21 Metodevarsel: ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Til drøfting.

Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS ønsker å diskutere mulige forenklinger av metodevurderingen ytterligere før de kommer tilbake med en bestillingsanbefaling til Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Saken utsettes

Sak 152-21 Metodevarsel: ID2021_094 Selinexor (Nexpovio) i kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selinexor (Nexpovio) i kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling.

Sak 153-21 Metodevarsel: ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Til drøfting.

Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS ønsker å diskutere mulige forenklinger av metodevurderingen ytterligere før de kommer tilbake med en bestillingsanbefaling til Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Saken utsettes

Sak 154-21 Metodevarsel: ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 155-21 Metodevarsel: ID2021_097 Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 156-21 Metodevarsel: ID2021_098 Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak. Til drøfting.

Det kliniske fagmiljøet har gitt innspill om at endringen i indikasjonsordlyd ikke medfører endring i bruk.

Det kan forventes en situasjon med global mangel på immunglobuliner. Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om en kartlegging (ref. ID2020_114) som pågår.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering, kartleggingen til Folkehelseinstituttet avventes.

Sak 157-21 Metodevarsel: ID2021_099 Diroksimelfumarat til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for diroksimelfumarat til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 158-21 Metodevarsel: ID2021_100 Eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter. Til drøfting.

Helsedirektoratet har presisert at bakgrunnen for plasseringen av finansieringsansvaret hos de regionale helseforetakene er at metoden krever oppstart og oppfølging av spesialisthelsetjenesten og skal gis intravenøst.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 159-21 Metodevarsel: ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling. Til drøfting.

Klinikere har gitt innspill på at det ikke er behov for metodevurdering på dette tidspunkt.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering fordi fagmiljøet har vurdert at det ikke er behov for metoden.

Sak 160-21 Bruk av «continuous glucose monitoring» (CGM) til diabetespasienter over 18 år. Notat fra interregionale fagdirektører. Til drøfting.

Drøfting rundt dagens faktiske bruksmønster, sykdomsgrupper og endepunkter for vurdering av bruken.

Ettersom det har utviklet seg en praksis ut over beslutningen i Beslutningsforum for nye metoder, er det nødvendig å starte en tilsvarende prosess i systemet for Nye metoder vedrørende bruk av continuous glucose monitoring (CGM) også etter 18 år jfr. sak i Bestillerforum for nye metoder 31. mai 2021 (sak 120-21).

I begrepet CGM inngår FGM (flash glucose monitoring).

Med dagens regelverk kan ikke CGM-utstyr, verken til diabetes type 1 eller 2, dekkes av folketrygden gjennom

blåreseptordningen. Helse- og omsorgsdepartementet er i gang med et arbeid for blant annet å klargjøre når

henholdsvis folketrygden og de regionale helseforetakene har finansieringsansvaret, samt hvordan nytt

utstyr/forbruksmateriell som anses som folketrygdens finansieringsansvar skal vurderes for opptak i blåreseptordningen.

Forrige metodevurdering (ID2016_044) ble gjennomført med utgangspunkt i et dokumentasjonsunderlag som var utarbeidet og innsendt av et firma. Med målsetning om å unngå en fremtidig monopolsituasjon er det ønskelig at industrien involveres og at Folkehelseinstituttet utarbeider underlaget til denne metodevurderingen.

Beslutning

En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for bruk av kontinuerlig glukosemåling («continuous glucose monitoring» (CGM) inklusive «flash glucose monitoring» (FGM)) til pasienter med type I diabetes med hovedfokus på pasienter over 18 år. Industrien involveres på et tidlig tidspunkt i forarbeidet til metodevurderingen. (ID2021_111)

Et eventuelt oppdrag om metodevurdering for bruk av «continuous glucose monitoring» (CGM) inklusive «flash glucose monitoring» (FGM)) til pasienter over 18 år med type II diabetes avventer avklaring av finansieringsansvar.

Sak 161-21 ID2014_022 Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multippel sklerose (MS). Kartleggingsoversikt fra Folkehelseinstituttet.

Brukerrepresentanten med flere understreket behovet for å få tatt saken videre.

Kort drøfting med utgangspunkt i kartleggingen om barrierene for en eventuell innføring.

Utfordring med dokumentasjonen. Det har ikke tilkommet store og gode observasjonsstudier. Det er flere studier på gang.

Rapporten kan kvittertes.

Beslutning:

Kartleggingsoversikten til Folkehelseinstituttet, og den nylig leverte kartleggingen fra CADHTA i Canada, sendes til de regionale helseforetakene for videre behandling samt til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose (lokalisert i Helse Vest RHF) til orientering.

Sak 162-21 Spinraza til voksne (ID2020_031) og spinraza til barn (ID2017_001). Orienteringsnotat fra Sykehusinnkjøp HF

Brukerrepresentanten understreket behovet for å få tatt saken videre.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 163-21 ID2018_114, ID2019_029, ID2020_115 Larotrectinib (Vitrakvi) til beh av barn under 12 år og for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster. Innspill fra firma. Til drøfting

Bestillerforum for nye metoder tar innspill fra firma om oppdeling ved 18 år til følge.

Beslutning

Bestillingen ID2019_029 (ID2018_114) oppdateres til følgende ordlyd:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter over 18 år 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. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

Bestillingen for ID2020_115 endres til følgende ordlyd:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av barn under 18 år 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. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

Sak 164-21 ID2021_063 Artesunat til behandling av alvorlig malaria. Nytt metodevarsel. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 165-21 ID2021_092 Pirfenidon (Esbriet) til behandling av uklassifiserbar idiopatisk interstitiell lungesykdom. MT trukket. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 166-21 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2019_066, ID2020_083, ID2019_068, ID2021_048. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 167-21 Sak 167-21 ID2019_108- Asfotase alfa (Strensiq) - Langtids enzymerstatningsbeh hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting

Leverandør har opplyst ovenfor Statens legemiddelverk at de ikke kommer til å levere dokumentasjon til nåværende bestilling. Prioriteringskriteriene er ikke oppfylt med dagens prisnivå.

Beslutning

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 168-21 ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) - Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose Notat fra interregionale fagdirektører / Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Leverandør skriver i brev av 13-08-2021 til Beslutningsforum for nye metoder: «Vi har en oppdaterad dossier ferdig, som kan tillhandahållas inom kort».

Beslutning

Leverandør har signalisert i brev at de er klare til å levere dokumentasjon og Bestillerforum for nye metoder ber om at denne sendes så snart som mulig til Statens legemiddelverk for elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) i kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet. Statens legemiddelverk gjennomfører en metodevurdering på hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Bestillerforum for nye metoder ber om en rask vurdering.

Sak 169-21 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 171-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er leverandør som tilbyr Oncotype DX test.
- Oncotype DX er en test som ved hjelp av kreftrelaterte genuttrykk beregner om en pasient har lav eller høy sannsynlighet for å ha nytte av kjemoterapi.
- Testen er en PCR-analyse av 21 gener.
- Oncotype DX er ikke en test som benyttes alene. Testresultat vurderes i tillegg til faktorer slik som tumorstørrelse, tumorgrad og lymfeknutestatus som skal undersøkes hos hver enkelt pasient for å predikere nytte av kjemoterapi og prognose.
- Planlagt å bli CE-merket når IVDR trer i kraft i mai 2022. For tiden er selve programvaren CE-merket.
- Det ble gjennomført en minimetodevurdering på Oncotype DX i juni 2015.
- FHI har tidligere gjennomført en hurtig metodevurdering av Prosigna test (PAM50 ROR) som omfatter samme indikasjon som Oncotype DX (ID2017_073).
- Folkehelseinstituttet foreslår en hurtig metodevurdering

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt)

- Brystkreft er den hyppigst forekommende krefttypen hos kvinner med 3 726 nye tilfeller registrert i Norge i 2019.
- Omtrent 73% av alle brystkrefttilfeller er av typen HR+, HER2-. Denne typen kreft kan behandles med adjuvant kjemoterapi, men ikke alle pasienter vil ha nytte av kjemoterapi.
- Oncotype DX er en test som ved hjelp av kreftrelaterte genuttrykk beregner om en pasient har lav eller høy sannsynlighet for å ha nytte av kjemoterapi. Dette kunne spare enkelte pasienter for unødvendig kjemoterapi og medfølgende bivirkninger og samfunnet for kostnader.
- Mulig at bruk av testen kan føre til underbehandling av enkelte pasienter som kunne hatt nytte av kjemoterapi til tross for lav testscore. Det er uklart hvor stor denne risikoen er. Testen i seg selv er uten risiko.
- Forslaget er innsendt av leverandør og omfatter én spesifikk test. Dette oppdraget kan derfor egne seg for en hurtig metodevurdering der produsenten leverer en dokumentasjonspakke som gjennomgås og vurderes av FHI.
- Det foreligger fire metodevurderinger som omtaler Oncotype DX fra henholdsvis Sverige, Canada og Storbritannia.
- FHI har også identifisert tre nylige systematiske oversikter som undersøker Oncotype DX i forhold til å predikere nytte av kjemoterapi og sannsynlighet for tilbakefall hos pasienter med HR+, HER2- brystkreft. Én ser også spesifikt på Oncotype DX hos pasienter med BRCA-mutasjon.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Både Oncotype DX, Prosigna og Mammaprint er anbefalt i ASCO-guidelines fra bl.a. 2018 for pasienter med ER+, HER2- og lymfeknute negativ brystkreft for vurdering av behov for adjuvant kjemoterapi. Man skal også være oppmerksom på at der foreligger også andre litt smalere slike multigen prognostiske tester slik som Breast Cancer Index (11 gener, Biotheranostics) og EndoPredict test (12 gener, Myriad genetics Inc.).

Det er klinisk behov for disse multigen ekspresjonsanalyser ved brystkreft i dag. Vi har allerede en slik test /analysemetode i bruk i dag (PAM 50) og som dekker det kliniske behov for dette for øyeblikket. Det er således ikke noe akutt diagnostisk behov for denne tilleggssanalysen (OncotypeDX) akkurat nå. På den annen side kan det gjerne være ønskelig at flere av disse testene kunne bli vurdert bl.a. ut fra et konkurranse-hensyn. Vil mene at kunnskapsmengden for OncotypeDX bør være minst på høyde med den som foreligger for PAM 50.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales dersom det er ønskelig utfra konkurransehensyn.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Eksisterende metode med Prosigna dekker behovet. Å innføre en metode til mener fagmiljøet patologi ved OUS at vil ha negative konsekvenser. Foretar tilsvarende analyser med Prosigna og kjenner denne metoden godt. Prosigna har vært gjennom nasjonal metodevurdering og innført i rammen av EMIT studien, og brukes rutinemessig i diagnostikk ved denne undergruppen av brystkreft pasienter i Norge. Prosigna utføres og analyseres ved universitetssykehus i alle fire helseregioner i Norge.

Det er juridiske og praktiske implikasjoner ved å basere seg på en metode som utføres i utlandet slik analysen ved Oncotype DX gjør. Dette vil gjelde både biomateriale og data. Dette er unødvendig når det finnes et Nasjonalt etablert alternativ med lik eller bedre kvalitet. Ønsker å peke på negative effekter for fagmiljøer og kompetanse i Norge hvis man skulle innføre Oncotype DX, hvor vev skal sendes ut av landet for analyse. Dette vil ha negative konsekvenser også for andre molekylære metoder og pasientgrupper, da kompetanse og metodeutvikling innen molekylærdiagnostikk vil svekkes ved norske fagmiljø.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Det nevnes i dokumentet at det ikke er omtale om bruk av genekspressionsprofil i Handlingsprogrammet. Dette stemmer ikke da vi omtaler dette både generelt, og spesielt knyttet til primæranbefalingen om bruk av Prosigna.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

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

Contact information:

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

Exact Sciences

Name of proposal contact:

Steve Millen

Telephone number:

+44 7462108783

E-mail address:

smillen@exactsciences.com

Date and locality:

24 June 2021. UK

1. Proposer's title on the proposal: *

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

The Oncotype DX® test to predict chemotherapy benefit and help guide adjuvant treatment decisions in HR+, HER2- early stage invasive breast cancer.

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

The Oncotype DX® test is a multigene assay that is used to guide adjuvant chemotherapy treatment decisions for patients with HR+, HER2-, early stage breast cancer.

The Oncotype DX test quantitatively determines the expression of 21 genes (16 cancer-related genes and 5 reference genes) using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). The cancer-related genes are associated with proliferation, invasion, HRs and HER2, and their expression is normalised using the 5 reference genes. Cancer-related gene expression levels are used to calculate a Recurrence Score® result (RS®) between 0 and 100 (Paik, Shak, & Tang, 2004). The RS result is defined as low (0 to 25) or high (26-100) and stratifies patients into two groups: the vast majority of patients whose outcome in terms of distant recurrence and overall survival would be unchanged by adding chemotherapy treatment to hormone therapy (i.e., those who would not benefit from chemotherapy treatment), and the group of patients most likely to benefit from chemotherapy treatment, respectively (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020).

The Oncotype DX test is used alongside traditional clinical pathological factors, such as tumour size, tumour grade and nodal status, to provide independent information regarding the relative and absolute chemotherapy benefit and prognosis at the patient level, to inform adjuvant chemotherapy treatment decisions for patients with node-negative and node-positive (1-3 involved lymph nodes, or N1) disease.

Published evidence shows that incorporating the Recurrence Score® result into adjuvant treatment planning enables improved selection of patients for adjuvant chemotherapy treatment. Chemotherapy can be reserved for the minority of N0 and N1 patients likely to benefit from the treatment (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020). The majority of patients, for whom chemotherapy will not improve their outcome, can be spared unnecessary harm from side-effects of chemotherapy (e.g., secondary cancer, neurological damage, cardiac complications) (Krishnali Parsekar, 2021).

Published evidence shows that incorporating the Oncotype DX test into the breast cancer pathway leads to changes in a substantial proportion of chemotherapy treatment decisions, resulting in an overall reduction in the use of chemotherapy among tested patients (Albanell J, 2016).

The avoidance of both over- and undertreatment has both clinical and economic downstream benefits. From the payer perspective, by reducing overtreatment, savings can be accrued via lower chemotherapy-related costs, including costs of agents and administration, as well as costs related to the management of chemotherapy-related short- and long-term adverse events. Additionally, on an organisational level, the Oncotype DX test enables resource use optimisation and reallocation by allowing chemotherapy use to be targeted to patients for whom the benefits outweigh toxicities. By reducing undertreatment, rates of distant recurrence may be reduced, improving survival and reducing the high treatment costs associated with metastatic breast cancer, including the use of CDK4/6 inhibitors, as well as end of life care costs.

Thereby, incorporation of the Oncotype DX test into the treatment pathway for N0 and N1 patients can help to avoid the clinical, humanistic, and economic burden associated with under- and over-treatment of chemotherapy.

The clinical utility of the Oncotype DX test is supported by multiple large studies of over 100,000 patients in total. This includes two large independent prospective randomised studies (level 1A evidence) including both node-negative and positive patients, with a combined total of over 15,000 patients included. The evidence base also includes multiple large real-world datasets demonstrating long-term outcomes of patients who's treatment was guided by the Oncotype DX test (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020) (Hortobagay G, 2018) (Nitz U, 2017) (Salomon M. Stemmer, 2019) (Stemmer S, 2017)

National and international clinical practice guidelines recognise the unique value of the Oncotype DX test for guiding chemotherapy decisions for people with HR+, HER2- early breast cancer and the test is reimbursed in a number of countries worldwide.

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

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

Current clinical practice in Norway is to use conventional clinical pathologic factors such as tumour size, tumour grade and nodal status in combination with patient factors to estimate prognosis to guide chemotherapy treatment decisions.

The Oncotype DX® test is designed to be used alongside conventional clinical pathological factors to not only refine prognosis but, crucially, to assess relative and absolute chemotherapy benefit.

Prognostic-only tumour profiling tests are available which have been validated to estimate risk of distant recurrence with hormone therapy alone (not the benefit of adding chemotherapy treatment).

The Oncotype DX test is the only test validated to predict relative chemotherapy benefit and is recognized by NCCN guidelines as “preferred” for N0 and post-menopausal N1 patients (HR-positive, HER2-negative early stage invasive breast cancer).

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

N/A

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

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

IVDR article 6 requires CE-marking for ‘distance sales’ devices like the Oncotype DX test. Oncotype DX will therefore be CE-marked in connection with the IVDR coming into application, planned in May 2022.

As an intermediate step toward an IVDR CE-mark by May 2022 for the Oncotype DX Breast Recurrence Score® test, Genomic Health, Inc. issued a declaration of conformity under the IVDD in January this year for the proprietary software used to calculate the assay result. The software thus bears the CE mark. Please see below summary information.

Name Device	Catalogue number Device
Oncotype DX Breast Recurrence Score® Computational Software	G0039

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

Procedure
☐

Screening
☐

Highly specialized services / national offers
☐

Organization of the health services
☐

Other (describe)
☐

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

6. Application of the technology:

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

To help guide adjuvant chemotherapy treatment decisions in HR+, HER2- early breast cancer.

7. Responsibility for funding

Yes No

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

☐	☒
☒	☐

It is our understanding that the funding source for a predictive genomic test in breast cancer is yet to be established and we believe this will be an important step in the future reimbursement process.

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

Yes No

☐	☒
--------------------------	-------------------------------------

It is our understanding that the National action program with guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with breast cancer (Oslo 2019) would be the relevant guidelines for the Oncotype DX test.

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

Yes No

☐	☒
--------------------------	-------------------------------------

N/A

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

The Oncotype DX® test is typically ordered by breast cancer specialists, including oncologists, surgeons and specialist nurses, or pathologists.

The Oncotype DX test is validated for patients with HR+, HER2-, node-negative and node-positive (N1), early stage invasive breast cancer.

The test provides genomic information about an individual's tumour and therefore has no impact on patients' relatives?

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

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

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

Patient:

HR+, HER2-, node-negative and node-positive (N1), early stage invasive breast cancer (adjuvant setting).

Intervention:

The Oncotype DX Breast Recurrence Score® test.

Comparator:

Current clinical practice (the use of conventional clinical pathologic factors alone to inform prognosis and guide adjuvant treatment decision-making)

Outcome:

Clinical effectiveness - clinical validity: the ability of the test to identify which patients will/will not benefit from adjuvant chemotherapy treatment

Relevant clinical endpoints include invasive disease-free survival (IDFS), distant DFS (DDFS), freedom from disease recurrence at a distant site, overall survival (OS).

*Please note, prognostic accuracy, whilst an important component, is not the only or even the main consideration in relation to the Oncotype DX test. The most important information reported by the Oncotype DX test is the identification of patients who are most likely / not likely to benefit from chemotherapy treatment (relative and absolute chemotherapy treatment effect). A test which is able to identify the patients most likely to benefit from chemotherapy treatment directly addresses the most relevant clinical question for the patient population in question in the adjuvant setting i.e., whether or not to have adjuvant chemotherapy treatment. Another way of considering this question is whether the risk:benefit ratio of chemotherapy is favourable for the individual patient based on the expected absolute chemotherapy benefit vs. the risk of short and long-term adverse events from the treatment. The Oncotype DX test is uniquely able to directly address this clinical question based on the validation of the test to predict the relative effect/benefit from chemotherapy treatment, via studies randomizing patients to hormone therapy alone vs chemo-hormone therapy (Paik S T. G., 2006) (Albain KS, 2009).

Clinical effectiveness - clinical utility: the impact of the test on chemotherapy treatment decision-making and patient outcomes i.e., the ability of the test to identify patients who can be safely spared chemotherapy treatment without an increase in distant recurrence rates (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020)

Cost effectiveness

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

One of the remaining major challenges and unmet needs in the management of patients with early-stage breast cancer is the decision of whether to recommend adjuvant chemotherapy or not. The goal is to optimally target chemotherapy to patients who will benefit in order to avoid distant cancer recurrence and improve survival, and avoid treating those patients who will not benefit from this treatment but will be exposed to short and long-term side effects and toxicity of the agents used.

In Norway, decisions regarding chemotherapy treatment are currently being made based on clinical risk assessment only, without incorporating information about chemotherapy treatment effect, based on information about underlying tumour biology from the Oncotype DX test. It has been shown that clinical risk is not a predictor of chemotherapy treatment effect/benefit. Not all patients with higher clinical risk benefit from chemotherapy and some patients with lower clinical risk do benefit (JA Sparano, 2018).

Today, 35–40% of Norwegian patients (HR+/HER2-, node-negative) receive chemotherapy. In contrast, approximately <10% of this patient group are expected to benefit from chemotherapy treatment. Rates of chemotherapy treatment are typically even higher among node-positive patients, despite a similarly low proportion (<10%) of these patients deriving benefit from chemotherapy ((EBCTCG), 2012).

Therefore, using clinical risk alone to guide chemotherapy treatment decisions without incorporating information about tumour biology risks both over- and undertreatment. The implications of overtreatment is lowering patients' quality of life due to treatment-related toxicities, while for patients being undertreated there is the risk of overlooking life-saving treatment.

The Oncotype DX® test can be used to identify approximately 80% of node-negative and post-menopausal node-positive patients who can be safely spared chemotherapy treatment (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020).

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

The Oncotype DX® test is designed for investigating a severe illness; breast cancer.

Whilst HR+, HER2- early stage breast cancer is associated with a more favorable prognosis compared to other molecular subtypes such as triple negative breast cancer, the consequences of over and undertreatment with adjuvant chemotherapy are severe for patients (Krishnali Parsekar, 2021).

Unnecessary chemotherapy treatment needlessly exposes breast cancer patients to debilitating short and long-term side-effects.

Failing to identify patients who will benefit from chemotherapy (i.e., those who would experience a distant cancer recurrence unless they receive chemotherapy treatment) results in patients missing out on potentially life-saving treatment and having reduced survival.

Expected effect

The Oncotype DX® test has a large potential benefit in Norway.

The Oncotype DX test can be used to identify approximately 80% of node-negative and post-menopausal node-positive patients who can be safely spared chemotherapy treatment (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020).

Use of the Oncotype DX test has consistently been shown to change a substantial proportion of adjuvant chemotherapy treatment decisions. This includes patients switching from chemo-hormone therapy to hormone therapy alone and vice versa. Testing leads to an overall reduction in the use of chemotherapy among tested patients. The reduction in chemotherapy use is particularly pronounced for the node-positive patient subgroup, due to much higher chemotherapy treatment rates based on conventional risk assessment approaches (Albanell J, 2016).

Sparing chemotherapy treatment for patients who will not benefit improves patients' quality of life by avoiding short- and long-term adverse events.

Reductions in the use of chemotherapy based on low RS® results are achieved without an increase in the rate of distant recurrences, as supported by clinical study and real-world evidence (JA Sparano, 2018) (Kalinsky K, 2020) (Hortobagy G, 2018).

Targeting chemotherapy treatment to patients who will benefit may reduce rates of distant cancer recurrence and may improve survival (Paik S, 2006) (Albain KS, 2009).

Safety

There is low risk associated with the Oncotype DX® test.

As the Oncotype DX test is a diagnostic tool, it is not directly associated with a safety risk beyond that of routine biopsy.

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

In 2017, 3905 women were diagnosed with breast cancer in Norway.

The Oncotype DX test is validated for HR+, HER2-, node-negative and positive, early invasive breast cancer. We estimate that 2734 women would be diagnosed with this type of cancer per year in Norway.

This assumes that 90% of breast cancer patients have invasive disease, 95% have early and locally advanced disease, 91% are hormone positive, and 90% are HER2 negative.

Consequences for resource use in the public health service

The Oncotype DX® test is not expected to have major budgetary implications for the specialist health service. Use of the test is expected to be cost-saving or cost-effective.

Savings can be accrued via lower total costs for chemotherapy treatment due to the overall reduction in the number of patients receiving the treatment. This includes costs for drug acquisition, administration, monitoring, supportive treatments, and management of chemotherapy-related adverse events (short- and long-term).

Savings may also be realized as a consequence of reduced rates of distant cancer recurrence. With the introduction of CDK4/6 inhibitors into routine clinical practice in the metastatic setting, treatment costs in this setting have increased substantially.

Additionally, the reduction in patients receiving adjuvant chemotherapy treatment, as well as treatment for metastatic disease following distant recurrence, also leads to a reduction and optimization of resource use in the health service. This includes personnel time (e.g., oncologist and nurse appointments) and chemotherapy chair time / infusion services.

The acquisition cost of the Oncotype DX test includes administration, logistics (including shipping), analysis, customer support and reporting of test results. Hence, no additional costs are expected by using the Oncotype DX test.

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

Recommendations regarding the use of multi-gene assays for early breast cancer are needed and it is our understanding that these would be incorporated into the National action program with guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with breast cancer. Oslo: 2019

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

Please note that a HTA report by TLV in Sweden is expected in the coming days.

German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Biomarker tests in breast cancer: New study data indicate advantage for certain patients 2018.

German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Biomarker tests for decision-making on chemotherapy for breast cancer: No evidence of transferability 2020.

National Institute for Health and Care Excellence, Tumour Profiling Tests to Guide Adjuvant Chemotherapy Decisions in Early Breast Cancer. 2018.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 4.2021). 2021.

Andre, F., et al., Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. J Clin Oncol, 2019. 37(22): p. 1956-1964.

Cardoso, F., et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol, 2019. 30(8): p. 1194-1220.

Burstein, H.J., et al., Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol, 2019. 30(10): p. 1541-1557.

Hortobagyi GN, C.J., D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR AJCC Cancer Staging Manual. 2018, NY: Springer Publishing: New York. p. 589-628. AJCC® 8th Ed.

Sparano, J.A., et al., Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2018. 379(2): p. 111-121.

Kalinsky et al, SABCS 2020 GS3-00 (RxPONDER)

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

Genomic Health Inc.

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

IVDR article 6 requires CE-marking for ‘distance sales’ devices like the Oncotype DX test. Oncotype DX will therefore be CE-marked in connection with the IVDR coming into application, planned in May 2022.

As an intermediate step toward an IVDR CE-mark by May 2022 for the Oncotype DX Breast Recurrence Score® test, Genomic Health, Inc. issued a declaration of conformity under the IVDD in January this year for the proprietary software used to calculate the assay result. The software thus bears the CE mark. Please see below summary information.

Name Device	Catalogue number Device
Oncotype DX Breast Recurrence Score® Computational Software	G0039

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

We believe there is sufficient documentation on the technology available to allow an HTA to be performed.

Furthermore, since recent health technology assessments of the Oncotype DX® test were conducted, results from the RxPONDER study have been presented, providing prospective randomised evidence that a large proportion of post-menopausal patients with N1 breast cancer can be identified by the Oncotype DX test who do not benefit from chemotherapy, allowing these patients to be spared unnecessary treatment and side-effects (Kalinsky K, 2020). For this reason, the node-positive patient subgroup is an important part of our proposal for assessment of the Oncotype DX test.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Proposer is an employee of Exact Sciences, the provider of the Oncotype DX test.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft

1.1 Oppsummering

Et forslag om metodevurdering ble sendt inn til Nye Metoder 24.06.2021 (1).
Brystkreft er den hyppigst forekommende krefttypen hos kvinner med 3 726 nye tilfeller registrert i Norge i 2019 (2). Omtrent 73% av alle brystkrefttilfeller er av typen HR+, HER2-(3). Denne typen kreft kan behandles med adjuvant kjemoterapi, men ikke alle pasienter vil ha nytte av kjemoterapi. Oncotype DX er en test som ved hjelp av kreftrelaterte genuttrykk beregner om en pasient har lav eller høy sannsynlighet for å ha nytte av kjemoterapi. Dette kunne spare enkelte pasienter for unødvendig kjemoterapi og medfølgende bivirkninger og samfunnet for kostnader. Samtidig er det mulig at bruk av testen kan føre til underbehandling av enkelte pasienter som kunne hatt nytte av kjemoterapi til tross for lav testscore.

Populasjon: pasienter med HR+, HER2- tidlig stadium invasiv brystkreft

Komparator: Standard behandling

Intervensjon: molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX Breast Recurrence Score® test)

Utfall: Dødlighet, progresjonsfri overlevelse, klinisk validitet av testen, uønskede hendelser (underbehandling med kjemoterapi), kostnader, organisatoriske konsekvenser

Forslag til fagekspert: Onkolog (brystkreft); Patolog

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: **Kreftsykdommer**
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:
Brystkreft

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar: Planeres bli CE-merket når IVDR trer i kraft i mai 2022. For tiden er selve programvaren CE-merket

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

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

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

Kommentar: Forslaget er innsendt av leverandør og omfatter én spesifikk test. Dette oppdraget kan derfor egne seg for en hurtig metodevurdering der produsenten leverer en dokumentasjonspakke som gjennomgås og vurderes av FHI.

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

2. Punktoppsummering

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft

2.1 Om metoden

- Molekylær genprofilanalyse med Oncotype DX er en test som ved hjelp av kreftrelaterte genuttrykk beregner om en pasient har lav eller høy sannsynlighet for å ha nytte av kjemoterapi.
- Testen gir en score mellom 0 og 100 der 0 til 25 defineres som lav sannsynlighet og 26 til 100 defineres som høy sannsynlighet for nytte av kjemoterapi.
- Oncotype DX er ikke en test som benyttes alene. Testresultat vurderes i tillegg til faktorer slik som tumorstørrelse, tumorgrad og lymfeknutestatus som skal undersøkes hos hver enkelt pasient for å predikere nytte av kjemoterapi og prognose.
- Bruk av Oncotype DX medfører en teoretisk risiko for å underbehandle enkelte pasienter som kunne hatt nytte av kjemoterapi til tross for score mellom 0 og 25.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Oncotype DX omtales i flere retningslinjer som et verktøy som kan predikere nytte av kjemoterapi (4-8), spesielt for kvinner over 50 år (4).
- En svensk helseøkonomisk analyse konkluderer med at «användning av Oncotype DX i tillägg till klinisk-patologisk bedömning leder till 0,24 vunna kvalitetsjusterade levnadsår i genomsnitt och att behandlingskostnaden minskar med cirka 50 500 kronor i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning»(9).
- En rekke systematiske oversiktsartikler/metodevurderinger har undersøkt den prediktive evnen til Oncotype DX (10-12) og konkluderer med at den kan være et nyttig verktøy, mens andre konkluderer med at det er begrenset og varierende dokumentasjon (13) og påpeker manglene klinisk relevans av resultatene fra inkluderte studier og etterspør studier i veldefinerte populasjoner (14).
- En Svensk HTA konkluderer at å holde tilbake kjemoterapi på bakgrunn av resultater av Oncotype DX antageligvis kan medføre en liten økt risiko for tilbakefall (15).
- FHI publiserte i 2019 en hurtig metodevurdering av Prosigna test (PAM50 ROR) som omfatter samme indikasjon som Oncotype DX (16). For status, se Nye metoder ID2017_073.
- Det er også gjennomført en mini-metodevurdering på Oncotype DX i juni 2015 (17)

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Forslaget er innsendt av leverandør og omfatter én spesifikk test. Dette oppdraget kan derfor egne seg for en hurtig metodevurdering der produsenten leverer en dokumentasjonspakke som gjennomgås og vurderes av FHI. CE-merking i henhold til IVDR er planlagt i mai 2022.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft

Generisk navn	Molekylær genprofilanalyse
Produktnavn	Oncotype DX Breast Recurrence Score
Produsenter	Exact sciences

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Testen gjøres på formalinfiksert vev fra brystkreftsvulsten og baserer seg på isolering av mRNA og RT-PCR analyse av 21 gener. Vevet sendes til firmalab for analyse og man får resultatene i retur (17).
Potensiell nytte	Pasienter som ikke vil ha nytte av cellegiftbehandling blir ikke behandlet og spares dermed for bivirkningene som cellegift medfører. Færre personer totalt blir behandlet med cellegift, noe som frigjør behandlingskapasitet og reduserer behandlingskostnader samt utgifter i forbindelse med cellegift-relaterte senvirkninger og uønskede hendelser.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Man kan risikere å unnlate å behandle pasienter som ville hatt fordel av kjemoterapi. Det er uklart hvor stor denne risikoen er. Testen i seg selv er uten risiko. Oncotype DX har nylig blitt godkjent for bruk i Japan (18).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Brystkreft kan kategoriseres ut ifra om tumoren er positiv for østrogenreseptorer (ER) og/eller progesteronreseptorer (PR), omtalt som HR+/-, og om tumoren er positiv for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+/-) (19). HR+ innebærer at hormonbehandling er aktuelt (2). «HR+,HER2-» er den vanligste undergruppen av brystkreft og utgjør omtrent 73% (3). 2019 ble 3 726 nye tilfeller av brystkreft registrert i Norge (2).
Dagens behandling	Det er mange hensyn som inngår i planlegging av behandling som for eksempel alder og sykdomsstatus. Behandling innebærer blant annet en kombinasjon av kirurgi, strålebehandling, hormonbehandling og evt. kjemoterapi (2).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

3.2 Referanser

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

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke søkt etter kliniske studier da det var såpass mange treff på oppsummert forskning.

4.2 Pågående kliniske studier

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

I lys av mengden oppsummert forskning, ikke søkt pågående studier.

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	- FHI har gjennomført en hurtig metodevurdering av Prosigna test (PAM50 ROR) som omfatter samme indikasjon som Oncotype DX (for status, se Nye metoder ID2017_073). - Det er gjennomført en mini-metodevurdering på Oncotype DX i juni 2015 (17).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	- Det foreligger fire metodevurderinger som omtaler Oncotype DX fra henholdsvis Sverige (9;15), Canada (11) og Storbritannia (13). - Vi har også identifisert tre nylige systematiske oversikter som undersøker Oncotype DX i forhold til å predikere nytte av kjemoterapi og sannsynlighet for tilbakefall hos pasienter med HR+, HER2- brystkreft (10;12;14). En ser også spesifikt på Oncotype DX hos pasienter med BRCA-mutasjon (20).
Metodevarsel	- NHS National Horizon Scanning Centre Research metodevarslet Oncotype DX ved brystkreft i 2008. https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/1654.6134bfc3ac2e49e20f8e7d6b3fc0b4c0.pdf Ikke identifisert noe oppdatert metodevarsel. - Oncotype DX nevnes i Health Technology Trends to Watch, januar 2021,(CADTH), men dokumentet inneholder ingen informasjon om metoden
Publikasjoner ved revurdering	

4.5 Referanser

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

1. ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+,HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft [Internet]. 2021. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/molekyler-genprofilanalyse-ncotype-dx>
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, 01.03.2021. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2014;106(5).
4. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update—integration of results from TAILORx. Journal of Clinical Oncology 2019;37(22):1956-64.
5. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2021;39(13):1485-505.
6. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A, Abulkhair O, Azim Jr H, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4). Annals of Oncology 2020;31(6):674-96.

7. Bröstcancer: Nationellt vårdprogram. Stockholm: Regionala cancercentrum i samverkan; 2020. Tilgjengelig fra: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/>
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30(8):1194-220.
9. Tamsen F KM, Nejad SD. Hälsoekonomisk bedömning av Oncotype DX Breast Recurrence Score Test. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.tlv.se/medicinteknik/halsoekonomiska-bedomningar/avslutade-bedomningar/arkiv/2021-07-12-halsoekonomisk-bedomning-av-oncotype-dx-vid-brostcancer.html>
10. Davey M, Ryan É, Boland M, Barry M, Lowery A, Kerin M. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2021.
11. (Quality) OH. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]; 2020. 2020 Mar;20(10):1–234. Tilgjengelig fra: <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/gene-expression-profiling-tests-for-early-stage-invasive-breast-cancer>
12. Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, De la Garza-Ramos C, Barragan-Carrillo R, Lambertini M, Azim HA. Clinical utility of genomic signatures in young breast cancer patients: a systematic review. *NPJ breast cancer* 2020;6(1):1-9.
13. Harman S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2019;23(30):1-328.
14. Alexandre M, Maran-Gonzalez A, Viala M, Firmin N, D'hondt V, Gutowski M, et al. Decision of adjuvant systemic treatment in HR+ HER2-early invasive breast cancer: which biomarkers could help? *Cancer management and research* 2019;11:10353.
15. Nilsson Ek A KA, Linderholm B, Olofsson Bagge R, Stadig I, Svanberg T, Wallerstedt SM, Strandell A. Gene expression profiles to guide adjuvant chemotherapy in luminal, HER2-negative breast cancer. *Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum*; 2019. Regional activity-based HTA 2019:107.
16. Fagerlund BC, Chudasama KK, Brurberg KG, Robberstad B, Rose C, Juvet LK, et al. Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in. *Assessment of manufacturer's submission Oslo: Norwegian Institute of Public Health* 2019:3.
17. Oslo Universitetssykehus. (2015) Mini metodevurdering: Genomtest (Oncotype DX) for utvalgte brystkreftpasienter, Jun 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok>
18. Genomeweb. [oppdatert 16.08.2021; lest 03.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.genomeweb.com/regulatory-news-fda-approvals/exact-sciences-oncotype-dx-breast-recurrence-score-assay-receives#.YTHP8I4zZaR>
19. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. *UpToDate* Burstein H, Vora SR (eds) Waltham, MA: UpToDate 2019.
20. Davey MG, Richard V, Lowery AJ, Kerin MJ. OncotypeDX® Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2021;154:209-16.

5. Versjonslogg

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.09.2021	Laget egnethetsvurdering
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å pre kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Oncotype DX er en av flere ulike multigentester som brukes ved brystkreft for å vurdere risiko for spredning av sykdom og behov for adjuvant kjemoterapi i forbindelse med primær kirurgisk inngrep. Dette er tester som baserer seg på mRNA-ekspresjonsprofiler og som gir verdifull tilleggsstøtte for å vurdere om pasienten vil trenge adjuvant kjemoterapi. I praksis vil dette som regel dreie seg om pasienter som har svulster som er østrogen hormonreceptor positive (ER+), lymfeknute-metastasefrie og som er såkalt HER2 negative. Dette vil således gjelde den største gruppen av brystkreft. Oncotype DX baserer seg på en ekspresjonsprofil av 21 gener. Testen har vært studert i en rekke publikasjoner, se f.eks. Sparano JA, Gray RJ et al., 2015, NEJM, Sparano JA et al., 2018, NEJM. Andre slike tester er Prosigna PAM 50 som baserer seg på en ekspresjonsprofil av 50 gener og MammaPrint som baserer seg på en ekspresjonsprofil av 70 gener. Både Oncotype DX, Prosigna og Mammaprint er anbefalt i ASCO-guidelines fra bl.a. 2018 for pasienter med ER+, HER2- og lymfeknute negativ brystkreft for vurdering av behov for adjuvant kjemoterapi. Man skal også være oppmerksom på at der foreligger også andre litt smalere slike multigen prognostiske tester slik som Breast Cancer

	Index (11 gener, Biotheranostics) og EndoPredict test (12 gener, Myriad genetics Inc.).
Er det klinisk behov for metoden?	Dette er en klinisk anbefalt metode for å vurdere behov for adjuvant kjemoterapi ved brystkreft i dag (se også over). Prosigna PAM 50 brukes ved HUS i dag for å avhjelpe det beskrevne behov.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ingen erfaring med bruk av Oncotype DX som diagnostisk test. Vi har erfaring med bruk av Prosigna PAM 50 som diagnostisk test. Vi er et diagnostisk laboratorium og har ingen egen erfaring med metoden i klinisk bruk.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er klinisk behov for disse multigen ekspresjonsanalyser ved brystkreft i dag. Vi har allerede en slik test /analysemetode i bruk i dag (PAM 50) og som dekker det kliniske behov for dette for øyeblikket. Det er således ikke noe akutt diagnostisk behov for denne tilleggsanalysen (OncotypeDX) akkurat nå. På den annen side kan det gjerne være ønskelig at flere av disse testene kunne bli vurdert bl.a. ut fra et konkurranse-hensyn.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, jeg vil mene at kunnskapsmengden for OncotypeDX bør være minst på høyde med den som foreligger for PAM 50.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Se over.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Dersom dette er en leverandør som ønsker å markedsføre sin multigentest, bør leverandøren kunne stille opp med en

	komplett litteraturliste der deres test er blitt brukt.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Olav Karsten Vintermyr	Overlege, dr. med.	Seksjon for Kreftgenomikk, LK, HUS

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

Metodevurdering anbefales dersom det er ønskelig utfra konkurransehensyn.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi i tidlig stadium invasiv brystkreft.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke angitt
Er det klinisk behov for metoden?	Eksisterende metode med Prosigna dekker behovet. Å innføre en metode til mener fagmiljøet patologi ved OUS at vil ha negative konsekvenser, se siste punkt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Fagmiljøet patologi ved OUS foretar tilsvarende analyser med Prosigna og kjenner denne metoden godt
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei, se punktene videre i skjema.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke angitt
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er allerede innført en analysemetode med samme formål, Prosigna, i Norge. Prosigna har vært gjennom nasjonal metodevurdering og innført i rammen av EMIT studien, og brukes rutinemessig i diagnostikk ved denne undergruppen av brystkreft pasienter i Norge. Prosigna utføres og analyseres ved universitetssykehus i alle fire helseregioner i Norge.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	• Det er juridiske og praktiske implikasjoner ved å basere seg på en metode som utføres i utlandet slik analysen ved Oncotype DX gjør. Dette vil gjelde både biomateriale og data. Dette er unødvendig når det finnes et Nasjonalt etablert alternativ med lik eller bedre kvalitet. • Vi ønsker vi å peke på negative effekter for fagmiljøer og kompetanse i Norge hvis man skulle innføre Oncotype DX, hvor vev skal sendes ut av landet for analyse. Dette vil ha negative konsekvenser også for andre molekulære metoder og pasientgrupper, da

	kompetanse og metodeutvikling innen molekylærdiagnostikk vil svekkes ved norske fagmiljø.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Kristina Myrvold	Overlege, seksjonsleder	Avdeling for patologi, Oslo Universitetssykehus
Innspillene overført fra e-post til skjema av Gunn Signe Jakobsen		

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_102

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det nevnes i dokumentet at det ikke er omtale om bruk av genekspresjonsprofil i Handlingsprogrammet. Dette stemmer ikke da vi omtaler dette både generelt, og spesielt knyttet til primæranbefalingen om bruk av Prosigna.

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 172-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_104 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Revurdering.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er firma og markedsføringsinnehaver av Vyxeos Liposomal.
- Metoden er tidligere metodevurdert og besluttet ikke innført da prisen er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet ([ID2018_063](#)).
- Nå foreligger det nye langtidsdata (5 år). Den tidligere vurderingen var basert på data med median follow-up på 20,7 måneder. Nye data med median follow-up på 60 måneder adresserer en rekke av de tidligere påpekte usikkerhetene vedr. den dokumenterte relative effekten. Det foreligger også real-world data fra flere land som bekrefter resultatene fra det kliniske registerstudie.
- Forslagstiller foreslår å sende inn den nye dokumentasjonen for effekten, samt en ny og enklere helseøkonomisk modell med fokus på at øke transparens og imøtegå Legemiddelverkets kritikk av den tidligere innsendte helseøkonomiske modellens kompleksitet og uhensiktsmessigheter.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV):

- Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin.
- Fase III studien 301, som er den pivotale effektstudien, inkluderer en pasientpopulasjon med høyrisiko sekundær AML. Ved hjelp av ulike stratifiseringsfaktorer har man balansert baseline karakteristika mellom behandlingsarmene. Studien inngikk i den helseøkonomiske analysen. SLV mener det er en svakhet at studien ikke er blindet og at det ikke var definert felles kriterier i studien for å vurdere hvilke pasienter som kvalifiserte for påfølgende behandling med HSCT.
- I den forrige metodevurderingen (ID2018_063) vurderte SLV at den innsendte modellen var unødvendig komplisert. Jazz splittet pasientpopulasjonen i studie 301 for å modellere ulike behandlingsforløp med ulike overgangssannsynligheter. Dette introduserte mange tilleggssanalyser vedrørende ekstrapolering av effekt som ble benyttet i modellen. Flere av antagelsene i forhold til valgt parametrisering var ikke mulig å endre, og var ikke mulig for Legemiddelverket å vurdere hvordan disse påvirket resultatene. SLV mente en enklere og bedre tilnærming hadde vært å modellere effekt direkte fra studiedata fra studie 301 for hele pasientpopulasjonen.
- **Konklusjon:** For at en revurdering av metoden skal være hensiktsmessig, er det avgjørende at de innvendingene SLV hadde i foregående runde i forhold til modellens transparens og kompleksitet tas til følge. En vesentlig svakhet med studien var post hoc analysene som Jazz mener tyder på at behandling med Vyxeos gir bedre overlevelse etter stamcelletransplantasjon enn behandling med 3+7 regimet. SLV mener de nye dataene med lengre oppfølgingstid ikke nødvendigvis vil gi bedre svar på dette da det er svakheter i studiedesignet til studie 301 forbundet med å kunne gi gode svar på denne

NYE METODER

problemstillingen. Antagelser forbundet med overlevelse etter stamcellecelletransplantasjon har avgjørende betydning for resultatene av de helseøkonomiske analysene. Dette kan imidlertid undersøkes i scenarioanalyser og vil kunne være enklere å vurdere dersom den nye helseøkonomiske modellen er åpen for at SLV, i større grad enn ved forrige metodevurdering, kan undersøke dette med egne analyser. En ny modell med oppdaterte data vil sannsynligvis gi et bedre beslutningsgrunnlag enn det som ble innsendt av Jazz pharmaceuticals ved forrige anledning.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Kan ikke se at det per i dag er stor interesse for dette preparatet hos oss.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Nils-Peter Ipland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Jazz Pharmaceuticals Denmark ApS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	+45 40253099
Dato for innsending av forslag	25. juni 2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Gjenansøgning: Vyxeos Liposomal - kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (44mg/100mg) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vyxeos Liposomal er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

Vyxeos Liposomal (CPX-351) er et kombinasjonspreparat av daunorubicin 2,2 mg/ml og cytarabin 5 mg/ml fast kombinert i et liposomalt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer DNA syntese; cytarabin inhiberer pyrimidinsyntese og daunorubicin inhiberer DNA topoisomerase. Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin.

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

- *Jazz Pharmaceuticals har tidligere ansøgt om ibrugtagning af Vyxeos Liposomal som standardbehandling (ID 2018_063).*
- *Beslutningsforum for nye metoder besluttete 27. januar 2020 ikke at anbefale Vyxeos Liposomal som standardbehandling i Norge (Beslutningsforum protokol: Vår. Ref.: 2020/35) med begrundelsen:*

«Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.»

I anbefalingen fra Beslutningsforum blev det endvidere oplyst:

«Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.»

På den baggrund foreslår Jazz Pharmaceuticals, at vurderingen af Vyxeos Liposomal genoptages idet ny langtidsdata (5 år) foreligger. Den tidligere vurdering var baseret på data med median follow-up på 20,7 måneder. Nye data med median follow-up på 60 måneder adresserer en række af de tidligere påpegede usikkerheder vedr. den dokumenterede relative effekt.

- *Endvidere er Vyxeos Liposomal ibrugtaget og rekommenderet som standardbehandling i en række andre europæiske lande, herunder nabolandede Danmark og Finland. Her har Vyxeos Liposomal erstattet den koventionelle behandling (7+3) som idag er standardbehandling i Norge. Der foreligger desuden real-world data fra flere lande som bekræfter resultaterne fra det kliniske registreringsstudie.*
- *Hertil foreslår Jazz Pharmaceuticals, at indsende denne nye dokumentation for effekten, samt en ny og simplere helseøkonomisk model med henblik på at øge transparens og imødegå Legemiddelsverkets kritik af den tidligere indsendte helseøkonomiske models kompleksitet og uhensigtsmæssigheder.*

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

Hovedproblemstilling:

Er Vyxeos Liposomal et kostnadseffektivt alternativ til eksisterende behandling (beskrevet under punkt 4) af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

PICO:

1. Population/problem:

Vyxeos er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

Akutt myelogen leukemi (AML) karakteriseres av uhemmet vekst og deling av umodne blodceller av typen myeloblaster. Opphopning av umodne blodceller i beinmargen hemmer blodstamceller (hematopoietiske stamceller) og gir beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Prognosen ved AML uten behandling er meget dårlig. De fleste pasienter vil dø innen 3-6 måneder selv med optimal symptomatisk behandling. Prognosen ved de novo AML er bedre enn ved sekundær AML.

2. Intervention:

Vyxeos Liposomal (daunocubicin 44mg/cytarabin 100mg)

3. Comparator:

Cytarabine plus daunorubicin (7+3). Se forslagsskjemaets punkt 4.

4. Outcome:

Primære endepunkt:

- Total overlevelse (OS), målt fra randomisering til død

Sekundære endepunkter:

- Respons rate (komplett remisjon (CR))
- Komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi),
- Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Sikkerhet

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

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

- *Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019. Akutt myelogen leukemi behandles initialt med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Regimer med cytarabin kombinert med antracyklin (daunorubicin eller idarubicin) er vanlig, bla et såkalt «7+ 3 regime» med induksjon bestående av cytarabin 200 mg/m² i 7 dager kombinert med daunorubicin 90 mg/m² eller idarubicin 12 mg/m² i 3 dager. Doseintensitet og varighet av behandlingen avhenger av pasientens alder, komorbiditet og generelle allmenntilstand. Behandlingseffekten er svært varierende.*

Målet er komplett tilbakegang av sykdom (komplett remisjon), og deretter å holde pasienten i komplett remisjon ved hjelp av kjemoterapi. Behandling av eldre pasienter med AML er spesielt utfordrende grunnet økt forekomst av toksisitet. Alle yngre pasienter som oppnår komplett hematologisk remisjon må få konsoliderende behandling, ellers vil de nesten uten unntak få tilbakefall (residiv). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon av AML er aktuelt hos enkelte pasienter som ikke har lav risiko for tilbakefall.

- *Vyxeos Liposomal vil eventuelt kunne erstatte det eksisterende 7+3 regime for pasienter inden for indikation.*

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er ibrugtaget som standard behandling- og anvendt inden for forskning uden for Norge

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

ATC: L01XY01

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

Vyxeos Liposomal er i dag markedsført i Norge og tilgjengelig for klinikere og pasienter. Produktet er ikke indført som standardbehandling og evt. forbruk i finansieres inden for Spesialisthelsetjenesten.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

I perioden 2012-2016 var det i gjennomsnitt 128 personer årligt i Norge som ble nyligt diagnostisert med AML per år.

Baseret på udsagn fra kliniske eksperter estimeres det at Vyxeos Liposomal vil være relevant for ca. 10-20 pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC), årligt i Norge.

Metoden har ikke konsekvenser for andre grupper.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC) vurderes som en alvorlig sykdom og pasienter har en meget dårlig prognose.

Forventet effekt

Kliniske studier har vist at Vyxeos Liposomal assosiert med signifikant lengere total overlevelse (OS) sammenlignet med konventionel behandling 7+3 for voksne pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC)

Sikkerhet og bivirkninger

Vyxeos Liposomal har en velkjent og sammenlignelig sikkerhetsprofil med eksisterende behandlingspraksis (7+3).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Baseret på udsagn fra kliniske eksperter estimeres det, at Vyxeos Liposomal vil være relevant for ca. 10-20 pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC), årligt i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Øget ressourcebruk vil primært være relatert til omkostninger til Vyxeos Liposomal

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

1. *Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos liposomal) - ID2018_063.*
<https://nyemetoder.no/metoder/liposomal-kombinasjonsformulering-av-daunorubicin-og-cytarabin-vyxeos-liposomal>
2. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer – NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE IS-2930*
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf> / [/attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf)
3. *Lancet, Jeffrey E et al. "CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia." Journal of clinical oncology. vol. 36,26 (2018)*
4. *Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(7):E481-E491. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00134-4*
5. *Nordcan – Association of Nordic Cancer Registries – 2021*
Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Norge – Akut myeloid leukæmi
<https://www-dep.iarc.fr/nordcan/dk/StatsFact.asp?cancer=480&country=578>

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

Jazz Pharmaceuticals

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

Medikamentet har MT i Norge. Vyxeos Liposomal blev godkendt af EMA 23.08.2018

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

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

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

Jazz Pharmaceuticals er produsent og markedsføringsindehaver af Vyxeos Liposomal og har derved økonomiske interesser i saken.



Bestilling nr: 2021_104

Tittel på bestillingen:

Revurdering - Vyxeos Liposomal - kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (44mg/100mg) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Vyxeos Liposomal (CPX-351) er et kombinasjonspreparat av daunorubicin 2,2 mg/ml og cytarabin 5 mg/ml fast kombinert i et liposomalt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer DNA syntese; cytarabin inhiberer pyrimidinsyntese og daunorubicin inhiberer DNA topoisomerase. Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Vyxeos liposomal

- Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 44 mg/100mg, 1 stk.
- AUP inkl mva: 67 896 NOK

Daunorubicin (Cerubidine):

- Pulver til infusjonsvæske, oppløsning 20 mg, 1 stk
- AUP inkl mva 284,19 NOK

Cytarabin:

- Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning 100 mg/ ml, 1 stk
- AUP inkl mva 257,70 NOK

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT, fra 23.08.2018

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Bakgrunn

I den forrige metodevurderingen, ID 2018_063, ble det etablert to scenarier for kostnad-effekt. Det var stor usikkerhet i estimatene på grunn av dels studiedesignet og dels den



helseøkonomiske modellen. Beslutningsforum for nye metoder besluttet 27. januar 2020 å ikke anbefale Vyxeos Liposomal som standardbehandling i Norge (Beslutningsforum protokol: Vår. Ref.: 2020/35) med begrunnelsen: «Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.»

Innsendt Forslag fra leverandør (Jazz Pharmaceuticals)

I anbefalingen fra Beslutningsforum blev det endvidere opplyst:

«Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.»

På den baggrund foreslår Jazz Pharmaceuticals, at vurderingen af Vyxeos Liposomal genoptages idet ny langtidsdata (5 år) foreligger. Den tidligere vurdering var baseret på data med median follow-up på 20,7 måneder. Nye data med median follow-up på 60 måneder adresserer en række af de tidligere påpegede usikkerheder vedr. den dokumenterede relative effekt.

- Endvidere er Vyxeos Liposomal ibrugtaget og anbefalt som standardbehandling i en række andre europæiske lande, herunder nabolandene Danmark og Finland. Her har Vyxeos Liposomal erstattet den koventionelle behandling (7+3) som idag er standardbehandling i Norge. Der foreligger desuden real-world data fra flere lande som bekræfter resultaterne fra det kliniske registreringsstudie.

- Hertil foreslår Jazz Pharmaceuticals, at indsende denne nye dokumentation for effekten, samt en ny og simplere helseøkonomisk model med henblik på at øge transparens og imødegå Legemiddelverkets kritik af den tidligere indsendte helseøkonomiske models kompleksitet og uhensigtsmæssigheder.

Legemiddelverkets vurdering

Fase III studien 301 som er den pivotale effektstudien, inkluderer en pasientpopulasjon med høyrisiko sekundær AML. Ved hjelp av ulike stratifiseringsfaktorer har man balansert baseline karakteristika mellom behandlingsarmene. Studien inngikk i den helseøkonomiske analysen. Studien var åpen, og hverken pasient eller behandlende lege var blindet.

Behandlingsrespons ble vurdert av en uavhengig komité, men vurdering av andre utfall var ikke blindet. Åpent design ble vurdert å kunne gi risiko for bias med hensyn på subjektive utfall som vurdering av hvilke pasienter som var aktuelle for transplantasjon eller ikke og som igjen vil kunne påvirke utfallet etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (post-HSCT).

Legemiddelverket mener det er en svakhet at studien ikke er blindet og at det ikke var definert felles kriterier i studien for å vurdere hvilke pasienter som kvalifiserte for påfølgende behandling med HSCT. Potensielle forskjeller i pasientkarakteristika hos pasienter som gjennomgikk HSCT i de to behandlingsarmene (seleksjonsbias) kan ha påvirket forskjellene i OS mellom behandlingsarmene i den primære ITT analysen. Lengre oppfølgingstid vil kunne gi noe bedre grunnlag for vurdering av effekt, men de grunnleggende designmessige svakhetene er fortsatt til stede.

I metodevurderingen ID2018_063 vurderte Legemiddelverket at den innsendte modellen var unødvendig komplisert. Jazz splittet pasientpopulasjonen i studie 301 for å modellere ulike behandlingsforløp med ulike overgangssannsynligheter. Dette introduserte mange tilleggssanalyser vedrørende ekstrapolering av effekt som ble benyttet i modellen. Flere av antagelsene i forhold til valgt parametrisering var ikke mulig å endre, og var ikke mulig for Legemiddelverket å vurdere hvordan disse påvirket resultatene. Legemiddelverket mente en enklere og bedre tilnærming hadde vært å modellere effekt direkte fra studiedata fra studie 301 for hele pasientpopulasjonen. Legemiddelverket etterspurte også en slik modell som var



basert direkte på studiedata fra hele den relevante pasientpopulasjonen i studie 301, samt en modell med siste oppdaterte Kaplan-Meier data. Dette ble ikke levert.

Oppsplitting av de kliniske dataene fra 301 studien i 15 ulike regresjonsanalyser gjorde modellen unødvendig komplisert. Når resultatene fra disse 15 analysene var lagt inn med svært begrenset mulighet for å gjøre endringer, var det ikke mulig å vurdere hvor stor innvirkning de ulike regresjonsanalysene hadde på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Som beskrevet over etterspurte Legemiddelverket både kliniske data og flere valgmuligheter, men Jazz leverte ikke det. De få valgmulighetene som ble lagt inn i modellen (utfallet post HSCT OS) og gav svært store endringer i modellens resultat.

Konklusjon

For at en revurdering av metoden skal være hensiktsmessig, er det avgjørende at de innvendingene Legemiddelverket hadde i foregående runde i forhold til modellens transparens og kompleksitet tas til følge.

En vesentlig svakhet med studien var post hoc analysene som Jazz mener tyder på at behandling med Vyxeos gir bedre overlevelse etter stamcelletransplantasjon enn behandling med 3+7 regimet. Legemiddelverket mener nye dataene med lengre oppfølgingstid ikke nødvendigvis vil gi bedre svar på dette da det er svakheter i studiedesignet til studie 301 forbundet med å kunne gi gode svar på denne problemstillingen. Antagelser forbundet med overlevelse etter stamcelletransplantasjon har avgjørende betydning for resultatene av de helseøkonomiske analysene. Dette kan imidlertid undersøkes i scenarioanalyser og vil kunne være enklere å vurdere dersom den nye helseøkonomiske modellen er åpen for at Legemiddelverket, i større grad enn ved forrige metodevurdering, kan undersøke dette med egne analyser.

En ny modell med oppdaterte data vil sannsynligvis gi et bedre beslutningsgrunnlag enn det som ble innsendt av Jazz pharmaceuticals ved forrige anledning.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_104 Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksn diagnostisert t-AML eller AML-MRC. Revurdering.	
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?	Jeg kan ikke se at det per i dag er stor interesse for dette preparatet hos oss.
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?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir E. Tjønnfjord	Avdelingsleder, professor dr.med.	Avdeling for blodsykdommer Kreftklinikken, OUS
Innspill på mail, satt i skjema av Gunn Signe Jakobsen		

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_104

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 1.6.2018 NEI ☐

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

Ingen endring finansieringsansvar

Saksnummer 173-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller tilhører Oslo universitetssykehus.
- Senter for medisinsk metodevurdering laget rapporten "Ventilasjon av operasjonsstuer" i 2001.
- Det bygges mange nye sykehus i Norge og det er behov for oppdatert informasjon om hvilken ventilasjon som gir best resultat, og om resultatene kan forsvare eventuelle kostnadsforskjeller.
- Ventilasjonssystemer krever bygningsmessige tilpasninger og er svært kostbart.
- Forslagsstiller peker på at formålet med metodevurdering er redusert forekomst av infeksjoner, reduserte kostnader (investering og drift), bedre pasientsikkerhet og reduserte bivirkninger.
- Foreslår følgende PICO:
 - o Population: Opererte pasienter
 - o Intervention: Pasienter operert på stuer med ultraren luft
 - o Comparison: Pasienter operert på stuer med konvensjonell ventilering
 - o Outcome: Antall postoperative infeksjoner
- Aktuelt for om lag 100 000 operasjoner per år.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt):

- I operasjonsstuer benyttes i hovedsak tre forskjellige ventilasjonssystemer: laminær luftstrøm (LAF), omrøringsventilasjon med eller uten HEPA-filter og konvensjonell ventilering. LAF og omrøringsventilasjon med HEPA-filter omtales som «ultraren» luft.
- Ventilasjonssystemer som gir ultraren luft reduserer konsentrasjonen av forurensende partikler i luft og kunne antas å redusere risiko for dype sårinfeksjoner i forbindelse med operasjon.
- LAF vil si at ren luft sendes direkte fra taket til operasjonsstedet før luften sprer seg i resten av rommet. En ulempe med denne metoden er ifølge forslagsstiller at det ikke kan stå utstyr eller personell mellom ventilasjonssystemet i taket og pasienten da dette vil skape turbulens i luften og muligens øke infeksjonsfaren ved feil bruk.
- Omrøringsluft vil si at konsentrasjonen av luftbårne forurensende partikler tynnes ut ved å øke hastigheten på ventilasjonen og spre luften jevnt ut i hele rommet.
- Studier har vist redusert forurensning av operasjonssår ved bruk av LAF, men systematiske oversikter konkluderer at det ikke gir lavere risiko for dyp sårinfeksjon. LAF er det dyreste alternativet.
- Angående dokumentasjonsgrunnlag: Rapporten "Ventilasjon av operasjonsstuer" fra 2001 konkluderte med at det ikke er dokumentert sikker sammenheng mellom bakterietall i luften i operasjonsstuer og frekvensen av postoperative sårinfeksjoner, eller at ventilasjon med ultraren luft gir lavere risiko for postoperative sårinfeksjoner enn konvensjonell overtrykksventilasjon.

NYE METODER

- Det som finnes av oppsummert forskning baserer seg på resultater fra observasjonelle studier og populasjonene er hovedsakelig hofte- og kneprotesepasienter.
- En rapport fra 2011 og flere systematiske oversikter finner ikke sammenheng mellom ventilasjonssystem og risiko for sårinfeksjon. LAF er ikke anbefalt da det er vesentlig dyrere.
- En svensk metodevurdering fra 2020 konkluderer med at det ikke ser ut til å være noen sammenheng mellom LAF og reduksjon i postoperative sårinfeksjoner, men at tilliten til resultatene er lav.
- Det ser ut til å mangle oppsummert forskning som sammenligner flere typer ultraren luft i forhold til infeksjonsrisiko.
- Dersom det er ønskelig å se på effekten av laminær luftstrøm (LAF) vs. konvensjonell ventilering kan en forenklet metodevurdering ta utgangspunkt i flere systematiske oversikter og en svensk metodevurdering. Folkehelseinstituttet foreslår en forenklet metodevurdering med vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A). Det er uklart om det er grunnlag for å gjøre en mer omfattende vurdering av ulike typer ultraren luft da det ikke er søkt etter enkeltartikler.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Spørsmålet om LAF/ikke LAF og/eller andre ventilasjonsmetoder på operasjonsstuer, spesielt på ortopediske operasjonsstuer, har levd i flere tiår. Så langt foreligger det pr i dag ikke noen entydig konklusjon på hvilken ventilasjonsmetode som er sikrest mht. reduksjon av postoperative infeksjoner. Dette vil være nyttig å få avklart. På vårt sykehus er det LAF-anlegg på protesestueene. Siden gjennomgang av litteraturen ikke har kunnet gi noen klar anbefaling bygges nå nytt sykehus med operasjonsstuer uten LAF, men med renhetskrav < 10 cfu/m³. -Usikker på om det finnes tilstrekkelig dokumentasjon for metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill 1: Bør prioriteres for metodevurdering, nyttig for beslutninger i byggeprosesser. Andre forhold: Når ventilasjonsanlegg defineres vil tekniskpersonell bidrag til beskrivelse av anlegg(ene)? Er anlegget bygget med omluft oppgis i % (store konsekvenser for driftsøkonomi). Legge ved enlinjeskjema som beskriver oppbygging av anlegget. Blir anlegget bygget etter prinsipper som bidrar til enkel rengjøring (plassering av avtrekksfilter ved behov) så kanalverket ikke må desinfiseres ved behandling av personer med smitte.

Faglig innspill 2: Infeksjoner som oppstår i forbindelse med innsetting av leddproteser eller store implantater under ortopediske operasjoner er både kostbare og innebærer store lidelser for de berørte pasientene. Det er mange årsaker til implantatrelaterte infeksjoner (se innspill). Gjennom studier basert på data fra Norsk proteseregister har det vært mulig å dokumentere at proteseoperasjoner utført i Norge på operasjonsrom med ultraren laminær ventilasjon (UDF med høy volum og tilstrekkelig størrelse $\geq 10\text{m}^2$) kan redusere antall postoperative infeksjoner ved

NYE METODER

proteseoperasjon. Det er 20 år siden viktigheten av ultraren ventilasjon i operasjonsrom sist ble evaluert i Norge. Nylig publiserte data støtter at metoden må revurderes.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Lars Nordsletten
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	larsno@uio.no
Dato for innsending av forslag	27-5-21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ventilasjon av operasjonsstuer

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner

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

Senter for medisinsk metodevurdering lagde rapporten "Ventilasjon av operasjonsstuer", i 2001. Det bygges mange nye sykehus i Norge og det er behov for oppdatert informasjon om hvilken ventilasjon som gir best resultat, og om resultatene kan forsvare eventuelle kostnadsforskjeller

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

Type ventilasjon (Laminær vs omrøring). Type lufthåndtering (filtrering, antall luftskiftninger per time).

Population: Opererte pasienter

Intervention: Pasienter operert på stuer med ultraren luft

Comparison: Pasienter operert på stuer med konvensjonell ventilering

Outcome: Antall postoperative infeksjoner

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

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

Det er flere typer ventilasjon i bruk i Norge i dag:

- UDVF (unidirectional vertical flow)
- Omrørings ventilasjon med HEPA filter (high-efficiency particulate absorbing)
- Omrørings ventilasjon uten HEPA filter
- Konvensjonell ventilasjon (vanlig ventilerte rom på sykehus brukt til småingrep)

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden krever bygningsmessige tilpasninger og er svært kostbar.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

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

Klinisk effekt ☒

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dyp sårinfeksjon er en svært alvorlig konsekvens av en potensielt mer kostbar metode

Forventet effekt

Redusert forekomst av infeksjoner, og reduserte kostnader

Sikkerhet og bivirkninger

Metodevurderingen skal bidra til bedre pasientsikkerhet og reduserte bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

et opp mot 100 000 operasjoner per år i Norge

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Reduserte kostander i investering og drift

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

Segadal L, Andersen BM, Haugsbø A, et al. Ventilasjon av operasjonsstuer. *SMM-rapport* 2001(5):1-63.

Brandt C, Hott U, Sohr D, et al. Operating room ventilation with laminar airflow shows no protective effect on the surgical site infection rate in orthopedic and abdominal surgery. *Annals of surgery* 2008;248(5):695-700. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818b757d [published Online First: 2008/10/25]

Graves N, Wloch C, Wilson J, et al. A cost-effectiveness modelling study of strategies to reduce risk of infection following primary hip replacement based on a systematic review. *Health Technol Assess* 2016;20(54):1-144. doi: 10.3310/hta20540 [published Online First: 2016/07/30]

Singh S, Reddy S, Shrivastava R. Does laminar airflow make a difference to the infection rates for lower limb arthroplasty: a study using the National Joint Registry and local surgical site infection data for two hospitals with and without laminar airflow. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie* 2017;27(2):261-65. doi: 10.1007/s00590-016-1852-1 [published Online First: 2016/10/01]

Langvatn H, Bartz-Johannessen C, Schrama JC, et al. Operating room ventilation-Validation of reported data on 108 067 primary total hip arthroplasties in the Norwegian Arthroplasty Register. *J Eval Clin Pract* 2020;26(3):1022-29. doi: 10.1111/jep.13271 [published Online First: 2019/10/11]

Langvatn H, Schrama JC, Cao G, et al. Operating room ventilation and the risk of revision due to infection after total hip arthroplasty: assessment of validated data in the Norwegian Arthroplasty Register. *J Hosp Infect* 2020;105(2):216-24. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.010 [published Online First: 2020/04/15]

Teo BJX, Woo YL, Phua JKS, et al. Laminar flow does not affect risk of prosthetic joint infection after primary total knee replacement in Asian patients. *J Hosp Infect* 2020;104(3):305-08. doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.014 [published Online First: 2019/12/27]

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

NA

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

NA

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av

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

Jeg var med å lage SMM rapporten i 2001, som var negativ til LAF tak. Jeg bruker operasjonsstuer med ulik ventilasjon ukentlig.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_105 – Ventilasjon av operasjonsstuer

1.1 Oppsummering

Et forslag om metodevurdering ble sendt inn til Nye Metoder 27.05.2021 (1). I operasjonsstuer benyttes hovedsakelig 3 forskjellige ventilasjonssystemer; laminær luftstrøm (LAF), omrøringsventilasjon med eller uten HEPA-filter og konvensjonell ventilering. LAF skal sende ren luft direkte fra taket til operasjonsstedet før luften sprer seg i resten av rommet mens omrøringsystemer kan tynne ut konsentrasjonen av luftbårne forurensende partikler ved å øke hastigheten på ventilasjonen og spre luften jevnt ut i hele rommet (2-4). LAF og omrøringsluft med HEPA-filter omtales som «ultraren» luft.

Tidlige studier har funnet redusert forurensning av operasjonssår ved bruk av LAF (4), men flere systematiske oversikter konkluderer med at det ikke gir lavere risiko for dyp sårinfeksjon (4-7). Ventilasjon med LAF er det dyreste alternativet og noen råder derfor imot å installere dette i nye operasjonsstuer (5-7).

Senter for medisinsk metodevurdering lagde rapporten "Ventilasjon av operasjonsstuer", i 2001(8) som konkluderte med at det ikke er dokumentert noen sikker sammenheng mellom bakterietall i luften i operasjonsstuer og frekvensen av postoperative sårinfeksjoner eller at ventilasjon med ultraren luft gir lavere risiko for postoperative sårinfeksjoner enn konvensjonell overtrykksventilasjon (8). En senere rapport fra kunnskapssenteret (9) konkluderte med at det ikke er mulig å vurdere i hvilken grad tiltak for å oppnå ultraren luft kan påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.

Populasjon: Opererte pasienter	Komparator: Operasjon på stue med konvensjonell ventilering eller annen form for ultraren luft enn intervansjonen
Intervensjon: Operasjon på stue med ultraren luft, herunder - laminær luftstrøm (LAF) - omrøringsventilasjon med HEPA-filter	Utfall: Antall postoperative infeksjoner

Forslag til fagekspert:

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

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☐ CE-merking Kommentar:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☒ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus	3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>	
Kommentar: Dersom det er ønskelig å se på effekten av laminær luftstrøm (LAF) vs konvensjonell ventilering, finnes det flere systematiske oversikter og en svensk metodevurdering som en forenklet metodevurdering kan ta utgangspunkt i. Se ellers punkt 2.3.	

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

2. Punktoppsummering

ID2021_105 – Ventilasjon av operasjonsstuer

2.1 Om metoden

- Ventilasjonssystemer som gir «ultraren» luft reduserer konsentrasjonen av forurensende partikler i luften og bør dermed redusere risikoen for dype sårinfeksjoner i forbindelse med operasjon
- Eksempler på slike ventilasjonssystemer er «laminær luftstrøm (LAF)» og «omrøringsluft».
- LAF vil si at ren luft sendes direkte fra taket til operasjonsstedet før luften sprer seg i resten av rommet. En ulempe med denne metoden er at det ikke kan stå utstyr eller personell mellom ventilasjonssystemet i taket og pasienten da dette vil skape turbulens i luften og muligens øke infeksjonsfaren ved feil bruk (ifølge forslagsstiller).
- Omrøringsluft vil si at konsentrasjonen av luftbårne forurensende partikler tynnes ut ved å øke hastigheten på ventilasjonen og spre luften jevnt ut i hele rommet.
- Laminær luftstrøm innebærer høye kostnader og utstyr og personell har begrensninger i plassering for å unngå å skape turbulens i luftstrømmen mellom taket og pasienten.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Senter for medisinsk metodevurdering lagde rapporten "Ventilasjon av operasjonsstuer", i 2001 (8) som konkluderte med at det ikke er dokumentert noen sikker sammenheng mellom bakterietall i luften i operasjonsstuer og frekvensen av postoperative sårinfeksjoner eller at ventilasjon med ultraren luft gir lavere risiko for postoperative sårinfeksjoner enn konvensjonell overtrykksventilasjon. De etterspør store og vel gjennomførte studier for å få bedre kunnskap om betydningen av ulike ventilasjonstiltak.
- Kunnskapssenteret publiserte en rapport i 2011 (9) om effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte og konkluderte med at det, basert på oppsummert forskning, ikke er mulig å vurdere i hvilken grad tiltak for å oppnå ultraren luft kan påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.
- Det som finnes av oppsummert forskning baserer seg på resultater fra observasjonelle studier og populasjonene er hovedsakelig hofte- og kneprotesepasienter.
- En systematisk oversiktsartikkel fra 2020 av Lv et al. (7) som sammenlignet LAF med konvensjonell ventilasjon konkluderte med at valg av ventilasjonssystem ikke har noen sammenheng med risiko for sårinfeksjon og at LAF ikke anbefales da det er vesentlig dyrere enn konvensjonell ventilerings. Bao og Li 2020 (6) ser ut til å være en publikasjon basert på den samme studien.
- En systematisk oversikt og meta-analyse fra 2017 publisert i The Lancet (5) konkluderte med det samme og oppfordrer beslutningstakere til ikke å anse laminær luftstrøm som et preventivt tiltak for å redusere risikoen for sårinfeksjoner. Her var det også kun sammenligning mellom LAF og konvensjonell ventilasjon.
- En svensk metodevurdering fra 2020 (3) konkluderer med at det ikke ser ut til å være noen sammenheng mellom laminær luftstrøm og reduksjon i postoperative sårinfeksjoner, men at tilliten til resultatene er lav til veldig lav (GRADE $\oplus\oplus\oplus$ / GRADE $\oplus\oplus\oplus$).
- Det ser ut til å mangle oppsummert forskning som sammenligner flere typer ultraren luft i forhold til infeksjonsrisiko.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Dersom det er ønskelig å se på effekten av laminær luftstrøm vs konvensjonell ventilerings, finnes det flere systematiske oversikter og en svensk metodevurdering som en forenklet metodevurdering kan ta utgangspunkt i. Siden det ikke er søkt etter enkeltstudier på dette stadiet, er det uklart om det finns grunnlag for å gjøre en mer omfattende vurdering av andre typer ultraren luft.
- Eventuell innføring av ventilasjonssystemer som gir «ultraren» luft som standard ved bygging av operasjonsstuer innebærer økning i investering- og driftskostnader for helseforetaket. Dersom det foreligger

pålitelig dokumentasjon om effekt av tiltaket på antall postoperative infeksjoner, har dette også økonomiske innvirkninger for spesialisthelsetjenesten. Helseøkonomisk vurdering bør derfor inngå i en eller annen form dersom metodevurderingen skal brukes som beslutningsgrunnlag for fremtidig bygging av operasjonsstuer.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_105 – Ventilasjon av operasjonsstuer

Generisk navn	
Produktnavn	
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Ventilasjon i form av LAF eller omrøringsluft skal sørge for lavere konsentrasjon av luftbåren forurensning under operasjoner. LAF vil si at ren luft blåses direkte fra taket og ned mot pasienten mens omrøringsluft innebærer å redusere konsentrasjonen av forurensende partikler ved å spre luften jevnt i rommet.
Potensiell nytte	Noen studier har funnet lavere forekomst av forurensende partikler i operasjonssår ved bruk av LAF (4).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ultraren luft skal i teorien kunne redusere risikoen for sårinfeksjoner. Ifølge forslagsstiller kan feil bruk av LAF antagelig øke infeksjonsfaren dersom utstyr eller personell står mellom ventilasjonen i taket og pasienten.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Omtrent 100 000 personer gjennomgår operasjoner årlig i Norge (ifølge forslagsstiller, ikke funnet referanse).
Dagens behandling	I dag brukes både LAF, omrøringsluft og konvensjonell ventilasjon ved operasjoner i norske sykehus.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

3.2 Referanser

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

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_105 – Ventilasjon av operasjonsstuer

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er ikke søkt etter kliniske studier

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne med hoftebrudd behandlet med hemiprotese (n=100)	LAF ventilasjon (Laminær luftstrøm)	Conventional ventilation or conventional ventilation + local LAF above instrument tables	Live bacterial Count (colony forming units, CFU) per meter ³ air during surgery Number of CFU in the surgical wound before closure	NCT04676841 2019-02180	November 2022

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	- En delrapport fra 2001 «Ventilasjon av operasjonsstuer» utarbeidet av senter for medisinsk metodevurdering (SMM) (8) - En rapport fra 2011 «Infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte» utarbeidet av Kunnskapssenteret (9)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	- Det foreligger nye systematiske oversikter med meta-analyser om effekten av LAF på forekomst av postoperative infeksjoner (5-7). - Vi har identifisert en svensk metodevurdering fra 2020 (3) om effekt av laminær versus turbulent luftstrøm i operasjonssaler med hensyn til risiko for postoperative infeksjoner.
Metodevarsel	- Ikke tidligere i MedNytt - Ingen relevante metodevarsler identifisert
Publikasjoner ved revurdering	

4.5 Referanser

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

1. NyeMetoder. Ventilasjon av operasjonsstuer[lest 01.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/ventilasjon-av-operasjonsstuer>
2. Cao G, Nilssen AM, Cheng Z, Stenstad L-I, Radtke A, Skogås JG. Laminar airflow and mixing ventilation: Which is better for operating room airflow distribution near an orthopedic surgical patient? American journal of infection control 2019;47(7):737-43.
3. Houltz E E-AA, Björkander E, Grant P, Gustén J, Malchau H, Jivegård L, Liljegren A, Moonen J, Petzold M, Svanberg T, Svensson M, Sjövall H. Effectiveness of laminar versus turbulent airflow in operating theaters, with regard to risk for postoperative surgical infections. Region Västra Götaland, HTA-centrum; 2020. 114.
4. Deverick J Anderson DJS. Overview of control measures for prevention of surgical site infection in adultsUpToDate[opdatert 14.06.2021; lest 01.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/4044>
5. Bischoff P, Kubilay NZ, Allegranzi B, Egger M, Gastmeier P. Effect of laminar airflow ventilation on surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases 2017;17(5):553-61.
6. Bao J, Li J. The effect of type of ventilation used in the operating room and surgical site infection: A meta-analysis. Infection Control & Hospital Epidemiology 2021;42(8):931-6.
7. Lv Q, Lu Y, Wang H, Li X, Zhang W, Abdelrahim M, et al. The possible effect of different types of ventilation on reducing operation theatre infections: a meta-analysis. The Annals of The Royal College of Surgeons of England 2021;103(3):145-50.

8. Ventilasjon av operasjonsstuer: Delrapport fra prosjektet "Infeksjonsforebyggende rutiner i operasjonsstuer". Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering: 2001. SMM-rapport nr 5/2001.
9. Lauvrak V JE, Norderhaug IN. Infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14-2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 2011.

5. Versjonslogg

ID2021_105 – Ventilasjon av operasjonsstuer

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.09.2021	Laget egnethetsvurdering
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Spørsmålet om LAF/ikke LAF og/eller andre ventilasjonsmetoder på operasjonsstuer, spesielt på ortopediske operasjonsstuer, har levd i flere tiår. Så langt som jeg har klart å bringe på det rene ut fra faglitteraturen foreligger det pr i dag ikke noen entydig konklusjon på hvilken ventilasjonsmetode som er sikrest mht. reduksjon av postoperative infeksjoner.
Er det klinisk behov for metoden?	Det vil være nyttig å få avklart hvilken type ventilasjon som er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	På vårt sykehus har vi i dag LAF-anlegg på protesestueene. Siden en gjennomgang av litteraturen så langt ikke har kunnet gi noen klar anbefaling for eller mot LAF bygger vi nå nytt sykehus med operasjonsstuer uten LAF, men med renhetskrav < 10 cfu/m3.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Se over.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er jeg usikker på. Det finnes studier og metaanalyser som peker både den ene og den andre retningen mht. LAF-ventilasjon.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er flere typer ventilasjon i bruk på operasjonsstuer i Norge i dag bl.a. UDVf (unidirectional vertical flow), omrørings ventilasjon med og uten HEPA filter (high-efficiency particulate absorbing) og konvensjonell ventilasjon – sistnevnte brukes vel i mindre grad på operasjonsstuer hvor det settes inn implantater.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir Lende	Klinikkssjef/spesialist i ortopedisk kirurgi	Stavanger 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 D2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner	
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.	Ja, metodevurdering vil være nyttig for beslutninger i byggeprosesser
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?	Når ventilasjonsanlegg defineres vil tekniskpersonell bidrag til beskrivelse av anlegg(ene)? - Er anlegget bygget med omluft oppgis i % (store konsekvenser for driftsøkonomi) Legge ved enlinjeskjema som beskriver oppbygging av anlegget. Blir anlegget bygget etter prinsipper som bidrar til enkel rengjøring (plassering av avtrekksfilter ved behov) så kanalverket ikke må desinfiseres ved behandling av personer med smitte
-	
.	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lorang Åstorp Just Bing Ebbesen	Prosjektleder, Bygg og teknikk, Direktør, Nye OUS	OUS

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_105: Ventilasjon av operasjonsstuer	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskningssjef ved Ortopedisk avdeling SØ. Undersøkt årsaken til en tilfeldig økning i infeksjonsrate under ortopediske prosedyrer ved Ringerike sykehus og Sykehuset i Moss.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, absolutt
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se ovenfor Kvalitetssikring av prosedyrer for å redusere antall infeksjoner ved ortopedisk implantatkirurgi ved SØ.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Infeksjoner som oppstår i forbindelse med innsetting av ledproteser eller store implantater under ortopediske operasjoner er både kostbare og innebærer store lidelser for de berørte pasientene. Årsaken til implantatrelaterte infeksjoner er mangesidig og det forventes høy bevissthet fra personalet som er ansvarlig for pasientbehandling, logistikk og rutiner, men også fra de som designer sykehus og de som leverer utstyr. Noen parametere har en særlig stor innvirkning på antall postoperative infeksjoner ved implantatkirurgi; sterile instrumenter, hansker, peroperativ hudvask og profylaktisk antibiotikabehandling. Effekten av andre tiltak har vært vanskeligere og / eller vesentlig dyrere å dokumentere. Gjennom utmerkede studier basert på data fra Norsk proteseregister har det vært mulig å dokumentere at proteseoperasjoner utført i Norge på operasjonsrom med ultraren laminær ventilasjon (UDF med høy volum og tilstrekkelig størrelse $\geq 10m^2$) kan redusere antall postoperative infeksjoner ved proteseoperasjon. (Langvatn et al. J Hosp Infect. 2020 juni; 105 (2): 216-224). Det er 20 år siden viktigheten av ultraren ventilasjon i operasjonsrom sist ble evaluert i Norge. Nylig publiserte data støtter at metoden må revurderes.
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?	Ventilasjon på operasjonssalen er en av flere viktige komponenter for å redusere antall infeksjoner ved alle typer implantatkirurgi. Både størrelsen på UDF-taket og luftstrømmen ser ut til å være viktig. Når man evaluerer ventilasjon i operasjonssalen med antall infeksjoner som utfall, er det også interessant å samtidig se på andre parametere som påvirker luften i operasjonsstuen; hvor adskilt operasjonsstuen er i forhold til tilstøtende enheter som forberedelsesrom og korridorer, hvordan man kontrollerer lufttrykket i operasjonsstuen, type dører inn til operasjonsstuen (skyvedør, vanlig dør) etc..

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bengt Östman	Forskningsjef, overlege	Ortopedisk Avdeling, Sykehuset Østfold

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_105

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 174-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_106 Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EMA, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation status.
- Legemiddelform: Tablett
- Virkestoffet binder til hemoglobin S (HbS) og hemmer polymerisering.
- Sigdcellesykdom forekommer i forskjellige varianter og behandlingen vil derfor variere avhengig av alvorlighetsgrad.
- Behandlingen innebærer forebygging og behandling av infeksjoner, samt lindring av akutte, og etter hvert kroniske følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusive kriser; VOC). Beinmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, den behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for pasienten. Den eneste medisinske behandlingen spesifikt rettet mot sigdcelleanemi og forebygging av tilbakevendende VOC har inntil nylig vært hydroksykarbamid, nylig har også krizanlizumab blitt markedsført.
- Identifisert to kliniske fase III-studier: En som er avsluttet og som det foreligger publiserte resultater fra, og en som pågår og forventes å være avsluttet i oktober 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har ingen erfaring med metoden til pasientgruppen. Har sett resultatene fra HOPE-studien i New England Journal of Medicine.

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Mener en hurtig metodevurdering er passe og denne bør gis bør gis middels prioritert- vurderer at det er noen mangler i HOPE-studien.
- Det forlegger en randomisert studie-det er mager dokumentasjon.
- Alternativer til metoden omtales i metodevarslet- vi bruker hydroxyurea i praksis.
- Generell tilbakemelding: Savner effekt på VOC selv om Hb stiger. Middelet har også bivirkninger.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLV sin anbefaling om en hurtig metodevurdering, gitt at det

NYE METODER

er tilstrekkelig grunnlag.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.11.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom

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 ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) som legemiddel for barn/unge over 12 år og voksne i november 2019. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) både i EU og USA (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: -

Virkestoffnavn: vokselotor

Handelsnavn: -

Legemidlet har vært markedsført i USA siden 2019 under navnet Oxbryta.

Legemiddelform: tabletter

MT-søker/innehaver: Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel

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

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Companion diagnostics

☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd: blåresept

☐ Kommune

☐ Annet:

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering

☒ Hurtig metodevurdering (CUA)

☐ Forenklet vurdering

☐ Avvente bestilling

☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator

☒ Sikkerhet relativ til komparator

☒ Kostnader / Ressursbruk

☒ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Etske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom er en arvelig (genetisk) sykdom, som omfatter flere forskjellige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, men ved sigdcellesykdom får de en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller kan skape vaskulære, okklusive kriser (VOC) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførselen til vev, noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur (3). Hemolytisk anemi defineres som forkortet levetid av røde blodlegemer (14).

Det er mulig å være bærer av tilstanden uten selv å være syk (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere kan imidlertid få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldrene får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos personer med genetisk avstamning fra Nord-Europa. Den er vanligst i Afrika, men finnes også hos personer fra middelhavslandene, Midt-Østen, Asia og Karibien. I Norge er dette en sjelden sykdom, med en forekomst på 15 tilfeller i 1997. Vi har ikke funnet noen oppdatert informasjon om dagens prevalenstall. På grunn av økt mobilitet av verdens populasjoner, kan man forvente en økning i prevalens av sigdcellesykdom i flere land blant annet Norge (3,4).

Dagens behandling

Sigdcellesykdom forekommer i forskjellige varianter og behandlingen vil derfor variere avhengig av alvorlighetsgrad. Behandlingen innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved vaksinasjon og bruk av antibiotika), samt lindring av akutte, og etter hvert kroniske følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusive kriser; VOC). Behandling av smerte kan innebære bruk av ulike smertestillende legemidler, ofte en kombinasjon av ulike legemidler (paracetamol, ibuprofen, NSAID, kodein, morfin). På sykehus kan man også få væske intravenøst og oksygen via maske. I visse tilfeller (alvorlig sigdcellesykdom) brukes blodoverføring som hjelper ved anemi, lungekomplikasjoner og hjerneslag. Beinmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for pasienten (3).

Den eneste medisinske behandlingen spesifikt rettet mot sigdcelleanemi har inntil nylig vært hydroksykarbamid (Hydrea, Hydroxyurea, Siklos, Xromi), gitt til forebygging av tilbakevendende smertefulle VOC. Hydroksykarbamid er assosiert med noen bivirkninger, f.eks. utslett, mageproblemer og reduksjon av en type hvite blodceller (nøytrofiler). Sistnevnte er viktige i forsvaret mot infeksjoner. Ved behandling med hydroksykarbamid skal man ikke gi levende vaksiner under behandling og seks måneder etter avsluttet behandling (3,5,6).

Nylig (april 2021) har også legemidlet krizanlizumab (Adakveo) blitt markedsført, også dette til forebygging av tilbakevendende VOC hos pasienter med sigdcellesykdom. Legemidlet kan gis som tilleggshandling til hydroksyurea/hydroksykarbamid (HU/HC) eller som monoterapi til pasienter der HU/HC er uegnet eller utilstrekkelig (7). Det er imidlertid ulikheter mellom de nevnte preparatene når det gjelder hva som er godkjent indikasjon (f.eks. til ulike aldersgrupper).

Virkningsmekanisme

Voxelotor is a hemoglobin S (HbS) polymerization inhibitor that binds to HbS with a 1:1 stoichiometry and exhibits preferential partitioning to red blood cells (RBCs). By increasing the affinity of Hb for oxygen, voxelotor demonstrates dose-dependent inhibition of HbS polymerization. Nonclinical studies suggest that voxelotor may inhibit RBC sickling, improve RBC deformability, and reduce whole blood viscosity (8).

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt.

Mulig indikasjon

Til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter ≥ 12 år med sigdcellesykdom (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie (HOPE), som oppsummert under. Studien var en dobbeltblindet, randomisert (1:1:1), placebo-kontrollert, fase III studie, som sammenliknet to dosenivåer av vokselotor versus placebo hos pasienter med sigdcellesykdom. I tillegg pågår det en åpen forlengelsesstudie til denne (034OLE), hvor pasienter som har deltatt i HOPE-studien får behandling med vokselotor (ingen kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (12-65 år) med sigdcellesykdom, og hemoglobin (Hb) $\geq 5,5$ og $\leq 10,5$ g/dl ved screening, samt minst én såkalt vaso-okklusiv krise (VOC) i de 12 mnd forut for inklusjon i studien (n=274).	Vokselotor 900 mg eller 1500 mg peroralt 1x daglig i opptil 72 uker	Placebo peroralt 1x daglig i opptil 72 uker	Primært utfallsmål: antall pasienter med økning i Hb $> 1\text{g/dl}$ fra baseline til uke 24. Det var en rekke sekundære utfallsmål.	NCT03036813 ; EudraCTnr 2016-003370-40; GBT440-031; (HOPE); Fase III	Studien er avsluttet og publiserte resultater foreligger (publikasjon I og publikasjon II).
Pasienter ≥ 12 år med sigdcellesykdom som har deltatt i HOPE-studien, nevnt over (n=179).	Vokselotor 1500 mg peroralt 1x daglig	Ingen	Primære utfallsmål: langtidssikkerhet og tolerabilitet (bivirkninger og forekomst av sigdcelle-relaterte komplikasjoner) av opptil 5 års behandling. Sekundære utfallsmål: effekt av behandlingen (opptil 5 år) på hemolytisk anemi (målt vha. hemoglobin, bilirubin og retikulocytt).	NCT03573882 ; EudraCTnr 2017-004045-25; GBT440-034; (034OLE); Fase III	Studien pågår og forventes å være avsluttet i oktober 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter tilsvarende indikasjon (sigdcelleanemi) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_004 , ID2019_128 , ID2019_077 , ID2018_095 og ID2018_050).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (9-11). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (12).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,13).

4. Referanser

- 1) Voxelotor - Oxbryta - Treatment of haemolytic anaemia in sickle cell disease. Specialist Pharmacy Service (SPS). (05.10.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/voxelotor/>
- 2) Voxelotor – EMEA/H/C/004869, Orphan. EMA. (26.01.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf
- 3) Sigdcellesykdom. Helsebiblioteket.no. (28.01.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom>
- 4) Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 678–80. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf/2001--678-80.pdf>
- 5) Hydroksyurea (L2.1.7.1). Norsk legemiddelhandbok. (08.12.2015). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.7.1/Hydroksyurea>
- 6) Preparatomtale: Siklos (hydroksykarbamid). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_no.pdf
- 7) Preparatomtale: Adakveo (krizanlizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_no.pdf
- 8) Preparatomtale: Oxbryta (voxelotor). US Food and Drug Administration (FDA). Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213137s000lbl.pdf
- 9) Herity LB, Vaughan DM, Rodriguez LR, Lowe DK. Voxelotor: A Novel Treatment for Sickle Cell Disease. Ann Pharmacother. 2021 Feb;55(2):240-245. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/4fd0ffc115cbcb6cf2b569f38412cc11aeb2cae7>
- 10) Han J, Saraf SL, Gordeuk VR. Systematic Review of Voxelotor: A First-in-Class Sickle Hemoglobin Polymerization Inhibitor for Management of Sickle Cell Disease. Pharmacotherapy. 2020 Jun;40(6):525-534. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/6e25443aa0100508b1b6925da0ffa5068b32e8>
- 11) Tanriverdi LH, Sarici A, Erkurt MA, Parlakpınar H. The efficacy of voxelotor, 900 mg in patients with sickle cell anaemia: A meta-analysis of the randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2021 Jun;75(6):e13967. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/63238a9d692ca46093865a335d6d53f6dcec518f>
- 12) Voxelotor for treating sickle cell disease (ID1403). Proposed (GID-TA10505). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (23.04.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10505/documents>
- 13) Voxelotor for Sickle Cell Diseases. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 10748. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/voxelotor-for-sickle-cell-disease/>
- 14) T4.1.3.4 Hemolytisk anemi. Norsk legemiddelhandbok. (14.06.2021). Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T4.1.3.4/Hemolytisk_anemi

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
20.08.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_106 Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Praktiserende hematolog og profesoor i hematologi. Har sett HOPEstudien resultater i NEJM.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vurderer at HOPEstudien har noen mangler. Middels prioritet
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	En randomisert studie er mager dokumentasjon
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Se SLVs tekst Vi bruker hydroxyurea i praksis.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Jeg savner effekt på VOC selv om Hb stiger. Middelet har også bivirkninger. Hurtig metodevurdering er passe.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdsjef og professor	Blodsykdommer St Olavs og IKOM NTNU

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

Støtter SLV sin anbefaling om en hurtig metodevurdering, gitt at det er tilstrekkelig grunnlag.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_106

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, blir plassert 1.11.21 NEI ☐

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

Orphan drug, peroral behandling, vurderes for h-resept

Saksnummer 175-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_107 Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsløst:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Amivantamab er et bispesifikt antistoff som binder både EGFR og c-met på celleoverflaten, og blant annet hindrer intracellulær signalering fra disse.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Kommentar fra FDA godkjente nylig Guardant360® CDx som companion diagnostics for amivantamab-vmjw.
- Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2019 registrert 3320 nye tilfeller av lungekreft i Norge.
- NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Det er anslått at 7,5 % av norske pasienter med NSCLC har aktiverende mutasjoner i EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor), og at 10 % av disse igjen har EGFR ekson 20-innsettingsmutasjoner.
- Identifisert en klinisk fase I/II studie som er estimert avsluttet januar 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF (innspillene vedlagt):

Faglig innspill: To motstridende innspill fra fagmiljøet i Helse Vest hvor det ene støtter en metodevurdering og det andre sier at det er klinisk behov for metoden, men bør avvente metodevurdering da det trengs flere studier.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales ikke.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Pasienter med EGFR ekson 20 mutasjon er en liten gruppe av pasienter med NSCLC. Studier har vist at disse pasientene har dårlig effekt av de tradisjonelle EGFR hemmerne, og det er nå flere medikamenter under utvikling som har EGFR ekson 20 som mål, med relativt gode resultater. Dette er en liten undergruppe av lungekreftpasienter, men vår erfaring er at pasientene ofte er svært unge, og det er gledelig at det nå er fremskritt i målrettet behandling for disse pasientene.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (14.04.2021) kan påvirkes. Hdir ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden har fått MT i USA (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Virkestoffnavn: Amivantamab Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Janssen (3)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Lungekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft, og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Det ble i 2019 registrert 3320 nye tilfeller av lungekreft i Norge (4). Det er nå like mange kvinner og menn som får lungekreft og median alder er ca. 71 år (5). Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og 23 % for menn (6). Røyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av lungekreft og står for 80 – 90 % av tilfellene, mens andre risikofaktorer er radon, asbest og luftforurensning (4, 6).

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Det er anslått at 7,5 % av norske pasienter med NSCLC har aktiverende mutasjoner i EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor), og at 10 % av disse igjen har EGFR ekson 20-innsettsingsmutasjoner (2, 7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (4). De fleste med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, hvor aktuell behandling er strålebehandling og/eller medikamentell behandling (kjemoterapi, immunterapi eller målrettet behandling).

Ved påvist aktiverende EGFR-mutasjon anbefales målrettet behandling i 1. linje; osimertinib, en EGFR-TKI (tyrosinkinaseinhibitor). Ved progresjon anbefales immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, som atezolizumab (PD-L1-hemmer) + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin. Docetaksel er deretter en mulighet (4). Ekson 20-innsettsingsmutasjoner er imidlertid forbundet med dårlig effekt av EGFR-TKI (8).

Virkningsmekanisme	Amivantamab er et bispesifikt antistoff som binder både EGFR og c-met på celleoverflaten, og blant annet hindrer intracellulær signalering fra disse (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med EGFR ekson 20 innsettsingsmutasjoner som har progrediert etter platinabasert kjemoterapi (2, 3)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI: FDA godkjente nylig Guardant360® CDx som companion diagnostics for amivantamab-vmjw

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, enarmet fase I/II-studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med metastatisk eller inoperabel NSCLC med progresjon etter tidligere behandling Estimert n = 460, hvorav ikke kun EGFR ekson 20-mutasjoner	<i>Del 1 (doseeskalering):</i> amivantamab monoterapi eller i kombinasjon med lazertinib eller karboplatin og pemetreksed <i>Del 2 (doseekspansjon):</i> Amivantamab monoterapi eller i kombinasjon med lazertinib	Ingen	<i>Del 1:</i> Antall pasienter med dosebegrensende toksisitet <i>Del 2:</i> Antall pasienter med bivirkninger, ORR, DOR, andel pasienter med klinisk nytte	NCT02609776 CHRYSTALIS Fase I/II-studie	Estimert avsluttet januar 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (NSCLC med EGFR-mutasjon) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_005 , ID2018_031 , ID2018_057 , ID2018_094 , ID2019_121)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst én relevant internasjonal metodevurdering (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Medicines under evaluation May 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation#2021-section>
2. Amivantamab. Specialist Pharmacy Service, NHS. (lest 24. juni 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/amivantamab/>
3. Pressemelding. Desember 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.janssen.com/janssen-submits-european-marketing-authorisation-application-amivantamab-treatment-patients>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet. Utgitt 04/2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
5. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Kreftregisteret, 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>
6. Lungekreft, temaside. Kreftregisteret. (oppdatert 11. mai 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
7. Brustugun, OT et al. Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 952
8. Vyse og Huang. Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2019; 4:5.
9. Amivantamab for treating EGFR Exon 20 insertion-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy (ID3836) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10729). [oppdatert 16. mars 2021; lest 31. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
20.08.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_107 Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	
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.	Ja, lungemiljøet i Helse Førde støtter en metodevurdering.
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?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trine Huskåar Vingsnes	Direktør	Medisinsk klinikk Helse Førde HF

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

Svært sparsomt svar mottatt, utfylt etter tilbakemelding fra Førde. Usikker på om dette er evaluerbart.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_107 Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsetningsmutasjon	
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?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei, metodevurdering bør vente, det trengs flere studier.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	nei
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?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelingen Haukelands Universitetssjukehus

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

Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_107: Amivantanab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kunnskap fra internasjonal forskning. Vi har ikke hatt egne studier på dette medikamentet i Norge.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Pasienter med EGFR ekson 20 mutasjon er en liten gruppe av pasienter med NSCLC. Studier har vist at disse pasientene har dårlig effekt av de tradisjonelle EGFR hemmerne, og det er nå flere medikamenter under utvikling som har EGFR ekson 20 som mål, med relativt gode resultater. Dette er en liten undergruppe av lungekreftpasienter, men vår erfaring er at pasientene ofte er svært unge, og det er gledelig at det nå er fremskritt i målrettet behandling for disse pasientene.
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)	Det er flere medikamenter mot EGFR ekson 20 som har vist lovende resultater. Kan nevne bla Mobcertinib (takeda).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Maria Moksnes Bjaanæs	Seksjonsoverlege lungeonkologisk seksjon	Oslo Universitetssykehus

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_107

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 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 ☒, plasseres 1.11.2021 NEI ☐

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

Intravenøs kreftbehandling

Saksnummer 176-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tablett
- Sotorasib er et målrettet legemiddel som blokkerer en mutasjon i svulstvevet kalt KRAS G12C.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden. Blant tilfellene av NSCLC blir det påvist KRAS G12C-mutasjon hos om lag 13 %.
- Metoden medfører bruk av ny diagnostisk metode. Folkehelseinstituttet har kommentert i metodevarselet at FDA nylig godkjente to QIAGEN theascreen kit (for analyse i vev og plasma) som companion diagnostics for sotorasib.
- Identifisert en klinisk fase I/II-studie forventet avsluttet januar 2025 og en fase III-studie forventet avsluttet april 2026.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Klinisk behov for metoden. Ang. prioritering av metodevurdering: Sette på foreløpig vent til fase-III-resultater, eller evaluere på publiserte fase-II-data. Flere firma har KRASG12c-hemmere, men sotorasib ligger så vidt vites «fremst» i løypen.

Kommentar om diagnostikk: FHI uttaler at metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode. KRAS-undersøkelse inngår i dag som standard i de NGS-panelene som brukes ved de større sykehusene, og det er god tilgang på denne diagnostikken allerede i dag. Det er svært gode grunner for at man undersøker på «brede NGS-paneler» i stedet for å gjøre enkeltanalyser rettet mot enkeltgener. Og det er også gode grunner for at spesielt KRAS inngår i rutinediagnostikk, selv om det ikke foreligger rutinemessig behandlingstilbud ennå.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering kan avvendes inntil svar fra fase-3 studier foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Bør prioriteres for metodevurdering. Studier viser relativt god behandlingsrespons til en undergruppe av lungekreftpasienter med generelt dårlig prognose. Medikamentet virker godt tolerert og med lite bivirkninger. Et betydelig fremskritt for denne pasientgruppen. Det er flere medikamenter mot KRAS G12C under utvikling, men de ligger et stykke bak i utviklingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering. Kommentar: Hvis KRAS er inkludert i genpaneler som brukes er det ok, hvis ikke bør tilhørende test/ tester vurderes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.11.2021. Tablettbehandling mot kreft, vurderes for h-resept.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon

1.1 Oppsummering*

Metoden er et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden har blitt godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XX Virkestoffnavn: Sotorasib Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Tablett MT-søker/innehaver: Amgen (3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nynetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.emea.europa.eu/005522). EMEA/H/C/005522 EMEA Sotorasib

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, og utgjør rundt 9 % av alle nye tilfeller av kreft (4). Det er vist en tydelig årsakssammenheng mellom røyking og utvikling av lungekreft (5).

I 2018 ble det diagnostisert 3320 nye lungekrefttilfeller i Norge (6). Sykdommen deles inn i småcellet lungekreft (SCLC) som utgjør cirka 15 % av lungekrefttilfellene (7), og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som utgjør 80-85 % av tilfellene (8).

Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og 23 % for menn (6). Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. fremskreden sykdom eller tilstedeværelse av negative prognostiske faktorer (8).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for behandling med metoden. Sotorasib er et målrettet legemiddel som blokkerer en mutasjon i svulstvevet kalt KRAS G12C (9). Blant tilfellene av NSCLC blir det påvist KRAS G12C-mutasjon hos om lag 13 % av pasientene (9). Mutasjoner er lokalisert til kodon 12, 13 og 61, og kan påvises ved DNA-sekvensering (8).

Dagens behandling

Behandling av lungekreft er beskrevet i nasjonale behandlingsretningslinjer, oppdatert i 2021 (8). Cellegiftbehandling er i dag sentralt både ved SCLC og NSCLC (7). Det skilles mellom behandling med kurativ og ikke-kurativ intensjon (8).

Ved NSCLC gis cisplatin sammen med vinorelbin som tilleggsbehandling til kirurgi. Platinabasert cellegift brukes også som førstevalg i kombinasjon med strålebehandling med helbredende intensjon, eller ved utbredt sykdom hos pasienter uten EGFR-mutasjon. Tyrosin kinasehemmere kan gis til pasienter som har NSCLC i et fremskredent stadium, der det er påvist at kreftcellene har mutasjoner i EGFR-genet (7). Foreløpig finnes det ikke godkjent behandling som er målrettet mot NSCLC med KRAS-mutasjon.

Ved NSCLC med spredning (metastase) vil en rekke lindrende behandlingsopplegg være aktuelle, og effektmessig likeverdige. Bivirkningsprofil er som regel det eneste som skiller, og i Norge er vanligvis kjemoterapi (kombinasjonen karboplatin/ vinorelbin) førstevalg (7).

Virkningsmekanisme	Sotorasib is a small molecule inhibitor of KRAS G12C protein that selectively and irreversibly targets KRASG12C (9).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	For adult patients with KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have received at least one prior systemic therapy (2,3).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI: FDA godkjente nylig to QIAGEN theascreen® kit: KRAS RGQ PCR og Guardant360® CDx (hhv for analyse i vev og plasma) som companion diagnostics for sotorasib

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, navn og fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med metastaserende eller lokalavansert NSCLC med KRAS G12C-mutasjon (n = 733)	Fase 2: Sotorasib 960 mg daglig (8 tabletter à 120 mg)	Ingen	Objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS), sikkerhet	NCT03600883 , CodeBreak 100 Fase 1/2	Pågående Forventet avsluttet januar 2025 Resultater for 124 pasienter (fase 2) foreligger (5)
Voksne pasienter med tidligere behandlet, lokalavansert og inoperabel eller metastatisk NSCLC med KRAS G12C-mutasjon (n = 345)	Sotorasib i sykluser à 21 dager	Docetaxel i sykluser à 21 dager	PFS Viktige sekundære: totaloverlevelse (OS), ORR, livskvalitet	NCT04303780 CodeBreak 200 Fase 3	Pågående Forventet avsluttet april 2026

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre metoder som omfatter behandling av NSCLC er foreslått til nasjonal metodevurdering (46 legemidler/legemiddelkombinasjoner i Nye metoder), men det er ingen av disse behandlingene som virker målrettet mot NSCLC med KRAS-mutasjon.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (10)
Metodevarsel	Norge: - Ingen relevante identifisert Internasjonalt: - Det foreligger minst to relevante metodevarsler (3) (11)

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use meeting agenda 25-29 Jan 2021; European Medicines Agency (EMA). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf
2. FDA grants accelerated approval to Sotorasib for KRAS G12C mutated NSCLC, Food and Drug Administration (FDA). Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sotorasib-kRAS-g12c-mutated-nsclC>
3. Sotorasib; Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sotorasib/>
4. Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
5. Skoulidis et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med 2021. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096690/>
6. Lungekreft. Kreftregisteret. [oppdatert 3 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
7. Lungekreft. Kreftlex. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Lungekreft>
8. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2994. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
9. Hong et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med 2020, 383(13):1207-1217. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955176/>
10. Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (ID3780) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10639). [oppdatert 26. april 2021; lest 01. juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10639/documents>
11. AMG 510 for KRAS G12c mutated metastatic non-small cell lung cancer – after prior standard therapy. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27433. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/amg-510-for-kRAS-g12c-mutated-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-after-prior-standard-therapy/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
20.08.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Nei, ikke egen klinikk/forskning.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nja, udekket terapibehov, men se neste.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nja, foreløpig er så vidt vites fase-II-studier publisert. Sette på foreløpig vent til fase-III-resultater, eller evaluere på publiserte fase-II-data.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Flere firma har KRASG12c-hemmere, men sotorasib ligger så vidt vites «fremst» i løypen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	FHI uttaler også her (hvorfor?) at metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode. KRAS-undersøkelse inngår i dag som standard i de NGS-panelene som brukes ved de større sykehusene, og det er god tilgang på denne diagnostikken allerede i dag. Det er svært gode grunner for at man undersøker på «brede NGS-paneler» i stedet for å gjøre enkeltanalyser rettet mot enkeltgener. Og det er også gode grunner for at spesielt KRAS inngår i rutinediagnostikk, selv om det ikke foreligger rutinemessig behandlingstilbud ennå. Jeg kan om ønskelig utdype.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelingen Seksjon for lungekreft og infeksjon inkl. TBC

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

Metodevurdering kan avventes inntil svar fra fase-3 studier foreligger.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_108: Sotorasib til behandling med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C mutasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kunnskap fra internasjonal forskning. Vi har ikke hatt egne studier på dette medikamentet i Norge.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Studier viser relativt god behandlingsrespons til en undergruppe av lungekreftpasienter med generelt dårlig prognose. Medikamentet virker godt tolerert og med lite bivirkninger. Et betydelig fremskritt for denne pasientgruppen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det vil jeg tro
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er flere medikamenter mot KRAS G12C under utvikling, men de ligger et stykke bak i utviklingen ut fra det jeg vet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Maria Moksnes Bjaanæs	Seksjonsoverlege lungeonkologisk seksjon	Oslo Universitetssykehus

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_108

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Hvis KRAS er inkludert i genpaneler som brukes er det ok, hvis ikke bør tilhørende test/ tester vurderes.

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 ☒, plasseres 1.11.2021 NEI ☐

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

Tablettbehandling mot kreft, vurderes for h-resept

Saksnummer 177-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_ 109 Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Forenklet metodevarsel.
- Indikasjonsutvidelse. Oppdatert indikasjon er utvidet til behandling hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg. Tidligere godkjent indikasjon (og innført) er behandling hos voksne ([ID2017 035](#)).
- Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert.
- Legemiddelverket foreslår ingen metodevurdering, kun prisnotat.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.09.2017.

Forenklet metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg			
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).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: J05AP56 Virkestoffnavn: sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir Handelsnavn: Vosevi (1) Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Gilead Sciences (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Mulig indikasjon	1.9 Tidligere godkjent indikasjon	
☒ Ingen metodevurdering ☒ Prisnotat Kommentar:	Behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg (1).	Behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne (2).	

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. Referanser

- 1) Committee for medicinal products for human use (CHMP), agenda for the meeting on 17-20 May 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
- 2) Vosevi, SPC. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_no.pdf

3. Versjonslogg

3.1 Dato	3.2 Endringer gjort i dokument
29.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_109

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.9.2017 NEI ☐

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

Utvidet indikasjon, ingen endring i ansvar

Saksnummer 178-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_110 Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Forenklet metodevarsel.
- Indikasjonsutvidelse. Oppdatert indikasjon er utvidet til å gjelde barn og ungdom. Aubagio er indisert for behandling av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 år og eldre med relapserende remitterende multipel sklerose (MS). For voksne, se [ID2013_001](#).
- Metoden fikk MT i Norge og EU i juni 2021.
- Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert.
- Legemiddelverket foreslår ingen metodevurdering, kun prisnotat.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill 1 (barn): MS er sjelden hos barn, og behandling foregår i samarbeid med Nevrologisk avdeling. Aubagio har allerede godkjenning i Felleskatalogen for pasienter over 10 år.

Faglig innspill 2 (nevro): Teriflunomid har vært relativt hyppig brukt som sykdomsbegrensende behandling hos voksne med attakkpreget multipel sklerose (RRMS). Ved HUS er oppstart med slik behandling avtagende, på grunn av kun moderat effekt. Svært lite klinisk behov for metoden: Teriflunomid har kun moderat sykdomsbegrensende effekt. MS hos barn og ungdom 10-18 år er en alvorlig sykdom, hvor sykdomsaktivitet ofte gir varige utfall som nedsetter livskvaliteten betydelig. Slike varige utfall etter en enkelt forverringsepisode gjør at den tidligere strategien med gradvis opptrapping av behandlingsintensitet blir feil, og noe en i økende grad går bort fra, også internasjonalt. Derfor kan godkjenning av behandling med et medikament med kun moderat sykdomsbegrensende effekt for denne gruppen ha en uheldig konsekvens. Bør ikke prioriteres for metodevurdering. Alternativer inkluderer behandling med rituksimab (Mabthera/Rixathon), Natalizumab (Tysabri) og Fingolimod (Gilenya).

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering ikke anbefalt.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Det er viktig med dokumentasjon ift effekt og sikkerhet. Etablerte alternativer evt Interferon beta.

Samlet vurdering/prioritering SLV sin anbefaling om et prisnotat støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

NYE METODER

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose. Helsedirektoratet ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering, enig i at prisnotat er tilstrekkelig.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.10.2013. Utvidet indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

Forenklet metodevarsel

1. Status og oppsummering

Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden fikk MT i Norge og EU i juni 2021 (1,2).

Godkjent oppdatert indikasjonsordlyd er følgende: «Aubagio er indisert for behandling av voksne pasienter og pediatriske pasienter fra 10 år og eldre med relapserende remitterende multipel sklerose (MS)» (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA31 Virkestoffnavn: teriflunomid Handelsnavn: Aubagio Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Sanofi Aventis	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Mulig indikasjon	1.9 Tidligere godkjent indikasjon	
☒ Ingen metodevurdering ☒ Prisnotat Kommentar:	Til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose (MS) (1). Se punkt 1.1 for ordlyd til godkjent indikasjonsutvidelse.	Til behandling av voksne med relapserende remitterende multipel sklerose (MS).	

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

2. Referanser

- 1) Teriflunomide. Specialist pharmacy service. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/teriflunomide/>
- 2) Aubagio, SPC. European medicines agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_no.pdf

3. Versjonslogg

3.1 Dato	3.2 Endringer gjort i dokument
29.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_110 Aubagio til behandling av RRMS hos barn og ungdom fra 10-18 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	MS er sjelden hos barn, og behandling foregår i samarbeid med Nevrologisk avdeling
Er det klinisk behov for metoden?	Aubagio har godkjenning i Felleskatalogen for pasienter over 10 år
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har ingen pasienter som bruker dette medikamentet
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Allerede godkjenning i Felleskatalogen
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?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ånen Aarli	seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken, seksjon for barnenevrologi og habilitering

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

Metodevurdering ikke anbefalt.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_110 Aubagio til behandling av RRMS hos barn og ungdom fra 10-18 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Teriflunomid har vært relativt hyppig brukt som sykdomsbegrensende behandling hos voksne med attakkpreget multipel sklerose (RRMS) ved HUS og andre nevrologiske avdelinger. Ved HUS er oppstart med slik behandling avtagende, på grunn av kun moderat effekt
Er det klinisk behov for metoden?	Behovet er svært lite, siden teriflunomid kun har moderat sykdomsbegrensende effekt. MS hos barn og ungdom 10-18 år er en alvorlig sykdom, hvor sykdomsaktivitet ofte gir varige utfall som nedsetter livskvaliteten betydelig. Slike varige utfall etter en enkelt forverringsepisode gjør at den tidligere strategien med gradvis opptapping av behandlingsintensitet blir feil, og noe en i økende grad går bort fra, også internasjonalt. Derfor kan godkjenning av behandling med et medikament med kun moderat sykdomsbegrensende effekt for denne gruppen ha en uheldig konsekvens.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi bruker ikke denne metoden til den aktuelle pasientgruppen, av grunner angitt over
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei
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)	Behandling med rituksimab (Mabthera/Rixathon) Natalizumab (Tysabri®) Biogen Fingolimod (Gilenya®) Novartis

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Se avsnitt om klinisk behov
---	-----------------------------

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lars Bø	Overlege/professor/senterleder	Nasjonal kompetansetjeneste for MS Nevrologisk avdeling Haukeland universitetssjukehus

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

Metodevurdering ikke anbefalt.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_110: Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, viktig med dokumentasjon ifht effekt og mtp sikkerhet.
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, evt Interferon beta.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei
Generell tilbakemelding fra kliniker	Ingen erfaring med MS pasienter.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabet Aune	Overlege	St.Olavs Hospital, barneklippen

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

SLV sin anbefaling om et prisnotat støttes.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_110

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Enig med SLV om at prisnotat er tilstrekkelig.

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

Navn: Hege Wang
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 1.10.2013 NEI ☐

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

Utvidet indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 179-21 (tidligere 151-21) Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tablett
- Virkestoffet et selektivt immunsuppressivt middel. Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. Hemmer JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2.
- Ankyloserende spondylitt (AS) (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper ledd og sener i bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen
- Følgende legemidler inngår i gjeldende anbefalinger for aktiv ankyloserende spondylitt (AS): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab og sekukinumab.
- Identifisert en kliniske fase III-studie som ble avsluttet i august 2020 og fra hvilken resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har ikke egen klinisk erfaring med bruk a JAK-hemmere til aktuell indikasjon/pasientgruppe, men til revmatoid artritt.

-Lister fem situasjoner hvor det, blant annet, er klinisk behov for flere behandlingsalternativer- se innspillet for disse. Tofacitinib har en annen virkningsmekanisme enn de andre tilgjengelige medikamentene, noe som generelt er en fordel dersom pasienten ikke har hatt tilfredsstillende behandlingsrespons på andre medikamenter eller det har vært medikamentreaksjoner.

- Bør prioriteres for metodevurdering basert på det kliniske behovet og nylig publisert randomisert kontrollert studie. Den randomiserte studien gir et godt grunnlag for vurdering av klinisk effekt. Det er imidlertid relativt lite antall inkluderte pasienter og noe kort oppfølgningstid.

- For ankyloserende spondylitt er det etablert behandling med TNF- og IL17-hemmer, i tillegg til trening og NSAIDs. Vi forventer at det vil bli tilgjengelig flere medikamenter rettet mot IL17 og JAK, blant annet er en annen JAK-hemmer (upadacitinib) til nasjonal metodevurdering.

-Andre relevante forhold: Gjeldende «LIS-anbud» antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Man bør derfor vurdere effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. Det er nylig kommet data som viser økt forekomst av hjerteinfarkt og kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt som behandles med tofacitinib, sammenliknet med pasienter behandlet med TNF-hemmer. Viser til Sikkerhetsinformasjon sendt fra Pfizer i samarbeid med Statens legemiddelverk 6.7.21: «Tofacitinib skal kun brukes til følgende

NYE METODER

pasientgrupper dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige: Eldre over 65 år, røykere eller tidligere røykere, samt pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller maligniteter.»

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2013.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA29 Virkestoffnavn: Tofacitinib Handelsnavn: Xeljanz Legemiddelform: MT-søker/innehaver: Pfizer (1,2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ankyloserende spondylitt (AS) (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper ledd og sener i bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men også perifere ledd kan rammes (f.eks. kjeveledd, skuldre, hofter, knær). Betennelse i et av leddene nederst i ryggen med strukturforandringer påvist ved røntgen er et av diagnosekriteriene. Sykdommen kjennetegnes først og fremst ved morgenstivhet i nedre del av ryggen og i mindre grad av smerter. Typisk er at smerter og stivhet bedres ved fysisk aktivitet, men ikke av hvile. Tilstanden innebærer økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til bein (entesitt). Sykdommen forekommer hyppigere hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis mellom 18 og 40 års alder. Ved debut under 18 år betraktes sykdommen som juvenil. Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner (2-3:1). Prevalensen i befolkningen er rapportert å ligge mellom 0,2 og 1,1 %. Det er anslått at om lag 40 000 nordmenn har sykdommen (3,4).

Dagens behandling

I 2006 ble det etablert et internasjonalt samarbeidsprosjekt for bl.a. utarbeidelse av anbefalinger for diagnostikk og behandling av AS. Disse er diskutert av norske eksperter og presentert i Tidsskrift for den norske legeforening i 2007 (5). Svakheten med denne konsensus-anbefalingen er at det ble besluttet å ikke ta med biologiske legemidler og at evidensen for anbefalingene er svak. Det var imidlertid stor grad av enighet blant ekspertene om følgende:

Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut er sentralt i behandlingen. 1.linjebehandling med legemidler omfatter NSAID-preparater (ibuprofen, diklofenak, naproksen), inkludert COX-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib), ved behov når det ikke foreligger kontraindikasjoner, samt intraartikulære kortikosteroid-injeksjoner.

Ikke-biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) anbefales ikke som behandling av entesitt/kostokondritt (betennelse i brystbeinet/ribbeina), og det er dokumentert at disse ikke har effekt. Det er også dokumentert at kontinuerlig bruk av NSAIDs har marginalt bedre effekt på sykdommen enn behandling ved behov. Denne effekten er imidlertid såpass beskjeden at det ikke oppveier den økte risikoen for bivirkninger og kontinuerlig behandling frarådes derfor.

Biologiske DMARDs, både TNF-hemmere og interleukin-hemmere er vist å gi effekt på sykdomsaktivitet ved AS. Norsk etablert praksis er at biologiske legemidler er indisert hos pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av to ulike NSAIDs. Sykehusinkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til bruk i behandlingen, herunder også ved AS (TNF BIO). Følgende legemidler inngår i gjeldende anbefalinger for AS: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab og sekukinumab (6).

Virkningsmekanisme

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

Tidligere godkjent indikasjon

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

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

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

Mulig indikasjon

Behandling av (aktiv) ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling (1,2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Den aktuelle studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III-studie hos pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med aktiv ankyloserende spondylitt (AS), som har hatt inadekvat respons på eller er intolerante overfor NSAIDs (n=270)	Tofacitinib tabletter 5 mg 2x daglig i 48 uker	Placebo tabletter 2x daglig i 16 uker, etterfulgt av tofacitinib tabletter 5 mg 2x daglig i 32 uker (totalt 48 ukers behandlingstid)	Andel pasienter som oppnår ASAS20 respons etter 16 uker.	NCT03502616 ; EudraCTnr. 2018-000226-58; A3921120; Fase III	Studien er avsluttet (august 2020). Resultater foreligger .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har vært til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (revmatoid artritt, psoriasisartritt og ulcerøs kolitt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2016 098, ID2017 108 og ID2018 029). - Metoden er også foreslått til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (barneleddgikt; polyartikulær juvenil idiopatisk artritt) (for status se NyeMetoder ID2021 052). - Annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon (ankyloserende spondylitt) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2020 081). I tillegg har en annen behandlingsmetode vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2015 024).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8). - Metoden er under vurdering hos NICE, UK (9).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

4. Referanser

- 1) Tofacitinib: Xeljanz -- Ankylosing spondylitis (AS) in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Specialist Pharmacy Service, NHS. (25.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sankps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 17-20 May 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
- 3) Ankyloserende spondylitt. Norsk elektronisk legehåndbok. (19.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/#reference-11>
- 4) Bekhterevs sykdom. Norsk helseinformatikk (NHI.no). (14.09.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/bekhterev/bekhterev-oversikt/?hp=true>
- 5) Dagfinrud H et al. Bekhterevs sykdom – en konsensus om diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3209-12. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/12/oversiktsartikkel/bekhterevs-sykdom-en-konsensus-om-diagnostikk-og-behandling>
- 6) Avtaler legemidler – TNF BIO. Sykehusinnkjøp. Hentet 07.04.2021 fra <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>
- 7) Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, Spin P, Kafka S, Nair S, Gensler LS. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020 Aug;39(8):2307-2315. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ce07dfcbad5f3c83b6eb0c8925da634122dc34e8>
- 8) Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2020 Dec 18. English. doi: 10.1007/s00393-020-00948-3. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/04ef141f63acc90488dc442100b838b42d78a76d>
- 9) Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis (ID3865). Proposed (GID-TA10771). London: National Institute for Health and Care Excellence. (02.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10771/documents>
- 10) Tofacitinib for Ankylosing Spondylitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24128. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tofacitinib-for-ankylosing-spondylitis/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke klinisk erfaring med bruk av JAK-hemmere for ankyloserende spondylitt eller annen aksial spondyloartritt, men bruker JAK-hemmere, inkludert tofacitinib, i behandling av revmatoid artritt. Vi har ikke gjennomført forskning på denne problemstillingen.
Er det klinisk behov for metoden?	For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Det er klinisk behov for flere behandlingsalternativer blant annet ved følgende situasjoner: 1. Ikke tilfredsstillende behandlingsrespons på de andre aktuelle medikamentene. 2. Medikamentreaksjoner på de andre aktuelle medikamentene. 3. Kontraindikasjoner, absolutte eller relative, for behandling med de andre aktuelle medikamentene. Dette inkluderer aktiv eller tidligere kreftsykdom, infeksjonstendens, tarmsykdom (for sekukinumab) m.m. 4. Ønske om peroral behandling for pasienter som ikke klarer eller ønsker å bruke subkutan eller intravenøs behandling. 5. Ønske om medikament med kort halveringstid ved infeksjonstendens. Tofacitinib har en annen virkningsmekanisme enn de andre tilgjengelige medikamentene, noe som generelt er en fordel dersom pasienten ikke har hatt tilfredsstillende behandlingsrespons på andre medikamenter eller det har vært medikamentreaksjoner.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Basert på det kliniske behovet og nylig publisert randomisert kontrollert studie.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Den viktigste kilden til kunnskap om metoden er en publisert randomisert kontrollert studie. I tillegg har man sikkerhetsdata fra bruk av medikamentet for andre

	indikasjoner, og andre studier som er relevante for vurdering av behandlingseffekt (som fase-2-studie og studier på andre medikamenter med liknende virkningsmekanisme). Den randomiserte kontrollerte studien gir et godt grunnlag for vurdering av om medikamentet har klinisk effekt. Det er imidlertid relativt lite antall inkluderte pasienter (n=269) og noe kort oppfølgingstid (kun 16 uker placebo-kontrollert og 48 uker totalt).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For ankyloserende spondylitt er det etablert behandling med TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og IL17-hemmer (sekukinumab), i tillegg til trening og NSAIDs. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at det vil bli tilgjengelig flere medikamenter rettet mot IL17 og JAK, blant annet er en annen JAK-hemmer (upadacitinib) til nasjonal metodevurdering.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Gjeldende innkjøpsordning for legemidler ved ankyloserende spondylitt («LIS-anbudet») antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Man bør derfor vurdere effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. Det er nylig kommet data som viser økt forekomst av hjerteinfarkt og kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt som behandles med tofacitinib, sammenliknet med pasienter behandlet med TNF-hemmer. Viser til Sikkerhetsinformasjon sendt fra Pfizer i samarbeid med Statens legemiddelverk 6.7.21: «Tofacitinib skal kun brukes til følgende pasientgrupper dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige: Eldre over 65 år, røykere eller tidligere røykere, samt pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller maligniteter.»

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eirik Klami Kristianslund <i>De faglige innspillene i dette dokumentet er forankret i fagmiljø og ledelse ved klinikken.</i>	Konstituert overlege Forsker	Diakonhjemmet Sykehus Klinikk for revmatologi og forskning

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_093

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2013 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 180-21 (tidligere 153-21) Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Immunsuppressivt legemiddel, en interleukinhemmer. IL-23.
- Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. PsA klassifiseres alltid som spondyloartritt.
- Identifisert to kliniske fase III-studier som begge ventes å ferdigstilles i 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Ikke erfaring med bruk av risankizumab, verken i klinikk eller forskning til aktuell pasientgruppe.

- For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Lister tre situasjoner hvor det likevel er klinisk behov for flere behandlingsalternativer- se innspillet for disse. I tillegg er det behov for medikamenter med bedre effekt på entesitter.

- Bør prioriteres for metodevurdering basert på det kliniske behovet og tilgjengelig kunnskap. Det forutsetter tilgang til resultater fra de relevante studiene, enten ved at de blir publisert eller tilgjengelig på annen måte. To randomiserte kontrollerte studier er ikke publisert, men presentert på den europeiske revmatologikongressen EULAR i juni 2021. Ut fra abstractene bør studiene kunne gi et godt grunnlag for vurdering av klinisk effekt ved psoriasisartritt. Sikkerhetsdata er tilgjengelig både fra denne studien og fra studier på andre indikasjoner.

-For psoriasisartritt er det etablert behandling med TNF-hemmere, IL17-hemmere og IL12/23-hemmer, i tillegg til konvensjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter. En JAK-hemmer (upadacitinib) er nylig besluttet innført. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at flere medikamenter rettet mot IL17, IL23 og JAK vil bli tilgjengelig.

- Gjeldende «LIS-anbudet» antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Det er derfor viktig at man vurderer effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. En slik vurdering bør gjøres for psoriasisartritt selv om det er gjort for psoriasis, fordi effekten på forskjellige aspekter av psoriasisartritt varierer mellom de ulike medikamentene. Spesielt har man erfaring med at andre medikamenter kan ha langt bedre effekt på hudpsoriasis enn øvrige strukturer affisert ved psoriasisartritt.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2013.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (PsA)			
1.1 Oppsummering*			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC18 Virkestoffnavn: Risankizumab Handelsnavn: Skyrizi Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: AbbVie (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ 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

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. PsA klassifiseres alltid som spondyloartritt (2). PsA utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Dessuten kan det oppstå smerter ved festene for sener og leddbånd i hender og føtter, og i ryggstølen. Det er typisk at leddbetennelsen ikke er symmetrisk på kroppen, i motsetning til ved vanlig leddgikt. Ofte ser man også betennelse i de ytterste fingerleddene, hvilket er uvanlig ved leddgikt. Betennelser i en hel finger eller tå (daktylitt) er relativt vanlig. Andre funn som forekommer ved PsA er negleforandringer, betennelsessykdom i øynene eller tarm, og hælsmarter (betennelse i et senefeste) (3). Ca. 70 % av pasientene som får PsA har allerede diagnosen psoriasis, men hos 15-20 % kommer hudsykdommen etter leddbetennelsen. Hos resten oppstår det samtidig (3).

Prevalensen for PsA i Norge er ca. 0,1–0,2 % og er like vanlig hos kvinner som hos menn (4, 5). Det tilsvarer ca. 5 000-11 000 pasienter. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år (3).

Dagens behandling

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Det finnes en nasjonal veileder i revmatologi med et kapittel om PsA (4). Behandlingsmålet er å redusere betennelsesreaksjoner i ledd, sener og bindevev for å forebygge permanente skader på ledd samt å lindre smerter og redusere hudsymptomer. Nivå på behandlingen avgjøres av antall involverte ledd og grad av inflammasjon.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan benyttes ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt (inflammasjon i sener, ligamenter og leddkapsler der de fester seg til skjelettet) og daktylitt. Konvensjonelle syntetisk DMARDs (csDMARDs) er indisert ved perifer artritt, særlig ved mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. Metotreksat er førstevalg. Alternativene leflunomid og sulfasalazin forventes å ha mindre effekt på hud. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett csDMARD bør tilleggsbehandling med biologiske DMARDs (bDMARDs) vurderes. TNF- α -hemmer er førstevalg. Aktuelle legemidler i LIS TNF/BIO-anbud: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab. Ved manglende respons på behandling med bDMARD bør det vurderes bytte til annet bDMARD, inkludert bytte mellom TNF- α -hemmer (4).

Virkningsmekanisme

Risankizumab er et humanisert immunglobulin G1 monoklonalt antistoff som bindes selektivt med høy affinitet til p19-subenheten av humant interleukin 23 (IL-23)-cytokin uten å bindes til IL-12, og hemmer dens interaksjon med IL-23-reseptorkomplekset. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Risankizumab hemmer IL-23-avhengig cellesignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Risankizumab (Skyrizi) er fra før indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (6).

Mulig indikasjon

Til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert (RCT), klinisk fase III-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons / intoleranse / kontraindikasjon mot csDMARDs. N=880	Risankizumab subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	Placeboinjeksjon subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	ACR20	NCT03675308 M16-011 EudraCT 2017-002465-22 KEEPsAKE-1 Fase III	Estimated Study Completion Date: 1. september, 2024
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons / intoleranse mot biologiske terapi og/eller csDMARDs. N=420	Risankizumab subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	Placeboinjeksjon subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	ACR20	NCT03671148 M15-998 EudraCT 2017-002464-40 KEEPsAKE-2 Fase III	Estimated Study Completion Date: 17. mai, 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2018_130). Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter indikasjonen psoriasisartritt er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2015_002 , ID2015_024 , ID2017_017 , ID2017_084 , ID2017_108 , ID2019_140 , ID2020_080).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7, 8).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

1. Risankizumab: Skyrizi - Psoriatic arthritis. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 13. April 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/risankizumab/>.
2. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.3.2 Psoriasisartritt. [Oppdatert: 20. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.3.2>.
3. Norsk helseinformatikk. Psoriasisartritt. [Sist revidert: 3. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisgikt/?page=all>.
4. Madland T.M. (2020). Nasjonal veilder i revmatologi. Artrittsykdommer: Psoriasisartritt (PsA). Norsk revmatologi. [Oppdatert 26.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=MUdYyQ29>.
5. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. [Publisert: 30. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20Norartritt.pdf>.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Skyrizi. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_no.pdf.
7. Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, van der Heijde D, Baraliakos X, Falzon L, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):778-786.
8. Risankizumab for previously treated active psoriatic arthritis (ID1399). London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10819). [oppdatert 02. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10819/documents>
9. Risankizumab (by subcutaneous injection) for Active Psoriatic Arthritis After Inadequate Control or Intolerance to Conventional Drugs. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 12540. .

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke erfaring med bruk av risankizumab, verken i klinikk eller forskning.
Er det klinisk behov for metoden?	For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Det er likevel klinisk behov for flere behandlingsalternativer, blant annet ved følgende situasjoner: 1. Ikke tilfredsstillende behandlingsrespons på de andre aktuelle medikamentene. 2. Medikamentreaksjoner på de andre aktuelle medikamentene 3. Kontraindikasjoner, absolutte eller relative, for behandling med de andre aktuelle medikamentene. Dette inkluderer aktiv eller tidligere kreftsykdom, infeksjonstendens, medikamentreaksjoner, tarmsykdom m.m. I tillegg er det behov for medikamenter med bedre effekt på entesitter.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, basert på det kliniske behovet og tilgjengelig kunnskap om metoden. Det forutsetter tilgang til resultater fra de relevante studiene (se under), enten ved at de blir publisert eller tilgjengelig på annen måte.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	To randomiserte kontrollerte studier på behandling av psoriasisartritt med risankizumab er ikke publisert, men presentert på den europeiske revmatologikongressen EULAR i juni 2021. Ut fra abstractene bør studiene kunne gi et godt grunnlag for vurdering av om medikamentene har klinisk effekt ved psoriasisartritt. Sikkerhetsdata er tilgjengelig både fra denne studien og fra studier på andre

	indikasjoner.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For psoriasisartritt er det etablert behandling med TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab), IL17-hemmere (sekukinumab og iksekizumab) og IL12/23-hemmer (ustekinumab), i tillegg til konvensjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter som metotreksat og sulfasalazin. En JAK-hemmer (upadacitinib) er nylig besluttet innført. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at flere medikamenter rettet mot IL17, IL23 og JAK vil bli tilgjengelig, se blant annet metodevurderingene nevnt i metodevarselet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Gjeldende innkjøpsordning for legemidler ved psoriasisartritt («LIS-anbudet») antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Det er derfor viktig at man vurderer effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. En slik vurdering bør gjøres for psoriasisartritt selv om det er gjort for psoriasis, fordi effekten på forskjellige aspekter av psoriasisartritt (hudutslett, artritt, daktylitter, entesitter, spinal inflammasjon) varierer mellom de ulike medikamentene. Spesielt har man erfaring med at andre medikamenter kan ha langt bedre effekt på hudpsoriasis enn øvrige strukturer affisert ved psoriasisartritt.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eirik Klami Kristianslund <i>De faglige innspillene i dette dokumentet er forankret i fagmiljø og ledelse ved klinikken</i>	Konstituert overlege Forsker	Diakonhjemmet Sykehus Klinikk for revmatologi og forskning

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_095

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer: 181-21

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	14.09.2021

Notat angående bestillinger for ibrutinib til førstelinje KLL

Det foreligger per i dag fire bestillinger for ibrutinib til førstelinjebehandling av pasienter med KLL; ID2016_002, ID2019_026, ID2020_033 og ID2020_035.

Ordlyden i de ulike bestillingene følger under:

- ID 2016_002: Hurtig metodevurdering gjennomføres for Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi.
- ID2019_026: Hurtig metodevurdering med oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- ID2020_033: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) for ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.
- ID2020_035: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Som det kommer frem fra bestillingsordlydene over er det stor grad av overlapp mellom disse bestillingene.

I metodevurderingen av venetoklaks + obinutuzumab til pasienter med tidligere ubehandlet KLL i bestilling ID2019_100, konkluderte Legemiddelverket med at det var behov for en CUA for å kunne gjøre en vurdering om behandling med venetoklaks + anti-CD20-antistoff oppfyller prioriteringskriteriene for pasienter uten 11q-delesjon og/eller 17p-delesjon/TP53-mutasjon, men at det var rimelig å gjøre en forenklet vurdering for disse mindre subgruppene. Denne vurderingen lå til grunn da kombinasjonsbehandling med venetoklaks ble innført til disse subgruppene tidligere i år. For å være i tråd med gjeldende klinisk praksis og anbud for anti-CD20-antistoff ble ordlyden i beslutningen (vedtatt av Beslutningsforum 31.05.21) at «*Venetoklaks (Venclyxto) innføres i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet*

kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon». Det ble altså ikke spesifisert at venetoklaks må kombineres med obinutuzumab, men kan også benyttes i kombinasjon med rituksimab.

Beslutningen medfører at både venetoklaks og ibrutinib nå er tilgjengelig for pasienter med 17p/TP53, mens pasienter med 11q p.t. har tilgang til venetoklaks. For øvrige pasienter består behandlingstilbudet av FCR, BR og ClbR. Etter innføring er venetoklaks følgelig komparator for ibrutinib hos pasienter med 11q-mutasjon, og i samsvar med vurderingen i ID2019_100, mener Legemiddelverket at det, som for venetoklaks, er behov for en CUA for å kunne vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt for ibrutinibbehandling til pasienter uten de spesifikke cytogenetiske forandringene, 11q og 17p/TP53. Dette standpunktet er også i samsvar med ordlyden i den nyeste av bestillingene for ibrutinib til ubehandlet KLL, ID2020_035. Videre poengteres det også i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer at det, til tross for at ibrutinib tilskrives bedre effekt enn dagens tilgjengelige kjemoimmunterapi, er usikkert om nytten ved behandling med ibrutinib hos pasienter egnet for kjemoimmunterapi står i forhold til ressursbruken. Dette er blant annet begrunnet i at helseøkonomiske analyser fra andre land tilsier at ibrutinib ikke er kostnadseffektivt til den aktuelle pasientgruppen. Det er usikkert om dette også gjelder under norske forhold, men dette vil ikke la seg vurdere uten at det utarbeides en egnet helseøkonomisk modell mot aktuelle komparatorer (BR, FCR).

Legemiddelverket har p.t. mottatt dokumentasjon for bestillingene ID2016_002 og ID2020_033. Med bakgrunn i argumentene over mener Legemiddelverket at det er hensiktsmessig å se disse bestillingene i sammenheng, hvor vurderingen for pasienter med 11q-delesjon gjøres i ID2020_033. Legemiddelverket vil i bestilling ID2016_002 beskrive innsende effektdata og budsjettanalyse for pasientpopulasjonen sendt inn av Janssen-Cilag, det vil si eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-som i dag får behandling med bendamustin i kombinasjon med rituksimab (BR) eller klorambucil i kombinasjon med anti-CD20-antistoff, enten rituksimab eller obinutuzumab (Clb + anti-CD20). Legemiddelverket mener imidlertid at det er nødvendig at Janssen-Cilag leverer en CUA på bestilling ID2020_035 for at kostnadseffektivitet i denne pasientpopulasjonen, samt for pasienter som i dag behandles med FCR, skal kunne vurderes. Siden kombinasjonsbehandling av ibrutinib med begge anti-CD20 antistoffer (obinutuzumab og rituksimab) inngår i bestillingen ID2020_035, foreslås det at ID2019_026 trekkes.

Anbefaling til Bestillerforum

For at dagens gjeldende bestillinger i større grad skal samsvare med behovene for dokumentasjon på fagfeltet og gjeldende indikasjonsordlyd for ibrutinib til tidligere ubehandlet KLL anbefaler Legemiddelverket følgende:

- ID2016_002: Forenklet oppsummering i henhold til dagens bestilling – ingen endring nødvendig
- ID2019_026: Trekkes – dekkes av ID2020_035
- ID2020_033: Opprettholdes
- ID2020_035: Oppdateres for å bli i henhold til gjeldende indikasjonsordlyd: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab i til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Saksnummer: 182-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.09.2021

**ID2020_086 Dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft.
Innspill fra firma.**

Hva saken omhandler i korte trekk

Metoden var oppe til behandling i Bestillerforum for nye metoder 26.10.2020 hvor beslutningen ble som følger:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft.

Firma kommer med innspill på at de den gangen ytret ønske om et forenklet vurdering (D) med bakgrunn i at GARNET-studien (som EMA godkjenningen er basert på), er en ikke-randomisert fase 1 studie (dvs. uten komparator), der aktuell studiepopulasjon (cohort A1) utgjør 108 pasienter.

GSK ønsker derfor å belyse noen aspekter og utfordringer med bestilling av en hurtig metodevurdering (C):

For å kunne imøtekomme bestillingen må det gjennomføres en «indirect comparison» (jf. fase 1 studie uten komparator), dvs. det må utarbeides en «synthetic control arm» i modellen. Dette må i stor grad baseres på registerdata / real-world data, i mangel på andre datakilder.

*Dersom Bestillerforum ønsker en CUA for dostarlimab for denne indikasjonen, mener GSK at behovet for en «synthetic control arm» bør anerkjennes og forankres i selve bestillingen/vedtaket. Å levere helseøkonomisk dokumentasjon med en «synthetic control arm» er en svært krevende og omfattende jobb, både for firma å utarbeide og for SLV å vurdere da det medfører et visst nivå av usikkerhet i analysen. **Før dokumentasjon leveres til Legemiddelverket, mener GSK at Bestillerforum bør tydeliggjøre i bestillingen at en «synthetic control arm» (basert på registerdata) kan aksepteres for denne bestillingen. Hvis ikke, bør løp D vurderes på nytt. Alternativt må GSK vurdere om dagens bestilling forsvarer tids- og ressursbruk.***

Hele innspillet er vedlagt.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Max Korman
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GlaxoSmithKline
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Maxjoseph.x.korman@gsk.com / 40290778
Dato for innsending av forslag	24.06.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Revurdering av sak ID2020_086, dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime.

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

Dostarlimab har fått godkjenning i EMA basert på GARNET-studien, som er en ikke-randomisert fase 1 studie (dvs. uten komparator), der aktuell studiepopulasjon (cohort A1) utgjør 108 pasienter. Pasientpopulasjonen for denne indikasjonen som kan kvalifisere til behandling i Norge er svært begrenset (15-25 pasienter årlig) og har et stort udekket medisinsk behov. Derfor ba GSK i vårt innspill til Bestillerforum den 26.10.2020 om en forenklet vurdering («løp D»). Bestillerforum ba likevel i møtet den 26.10.2020 om en full CUA («løp C») ([Dostarlimab \(nyemetoder.no\)](https://dostarlimab.nyemetoder.no)).

GSK har forståelse for at det må gjøres grundige analyser og vurderinger før ev. innføring av nye legemidler, men vi ønsker å belyse noen aspekter og utfordringer ved denne bestillingen. For å kunne imøtekomme bestillingen må det gjennomføres en «indirect comparison» (jf. fase 1 studie uten komparator), dvs. det må utarbeides en «synthetic control arm» i modellen. Dette må i stor grad baseres på registerdata / real-world data, i mangel på andre datakilder.

Dersom Bestillerforum ønsker en CUA for dostarlimab for denne indikasjonen, mener GSK at behovet for en «synthetic control arm» bør anerkjennes og forankres i selve bestillingen/vedtaket. Å levere helseøkonomisk dokumentasjon med en «synthetic control arm» er en svært krevende og omfattende jobb, både for firma å utarbeide og for SLV å vurdere da det medfører et visst nivå av usikkerhet i analysen. **Før dokumentasjon leveres til Legemiddelverket, mener GSK at Bestillerforum bør tydeliggjøre i bestillingen at en «synthetic control arm» basert på registerdata) kan aksepteres for denne bestillingen. Hvis ikke, bør løp D vurderes på nytt. Alternativt må GSK vurdere om dagens bestilling forsvarer tids- og ressurssbruk.**

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

Hovedproblemstilling: For å imøtekomme Bestillerforums bestilling for dostarlimab må GSK utarbeide en «synthetic control arm» i modellen som i stor grad baseres på registerdata. Behov for for en «synthetic control arm» (basert på registerdata) bør anerkjennes og forankres i Bestillerforum før dokumentasjon leveres (se punkt 3).

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

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

Pasientpopulasjonen har et stort udekket medisinsk behov. For andrelinje-behandling kjemoterapi foreligger ingen etablert klinisk standard for behandling. Platinum baserte regimer, antracykliner og taxaner er mest vanlig brukt alene eller i kombinasjoner. Det gis også hormonbehandling til hormonfølsomme svulster. Det er ingen andre godkjente behandlingsalternativer eller medikamenter i Europa per i dag. Prognosen for pasienter som omfattes av denne indikasjonen er per i dag veldig dårlig, og klinisk respons som oppnås med dagens behandling er svært begrenset.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Onkologi (gynekologisk kreft)

Pasienter med dMMR/MSI-H endometriekreft

Andre grupper N/A

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

Klinisk effekt ☒

Sikkerhet/bivirkninger ☒

Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgraden er ennå ikke vurdert, men gjennomsnittsalderen for endometriekreft er ca. 65-69 år og prognosen er dårlig med dagens behandlingstilbud

Forventet effekt

GARNET-studien viste at dostarlimab ga klinisk meningsfull og langvarig respons. «Overall response rate» (ORR) er 42,3 % i MSI-H svulster. Median «duration of response» (DOR) er ikke nådd (per data-cutoff punkt med median oppfølging av 11,2 måneder). Kaplan-meier estimate for å opprettholde respons på 12 måneder er omtrent 75 %. Median «progression free survival» (PFS) er på 8,1 måneder. Median «overall survival» OS er ennå ikke nådd. Over 74 % av pasientene er fortsatt i live etter 1 år.

Dette er en ny behandlingsmulighet for pasienter med tilbakevendene endometriekreft der det ikke finnes andre behandlingsalternativer bortsett fra kjemoterapi.

Sikkerhet og bivirkninger

Sikkerhetsprofil er i tråd med andre anti-PD-1-medikamenter. Mindre enn 2 % av pasientene i studien avsluttet behandling pga. bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

15-25

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ikke vurdert ennå

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

GARNET-studien (NCT02715284)

Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti–Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair–Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online October 01, 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4515.

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

GlaxoSmithKline

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

Norsk MT per 28. april 2021

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Max Korman jobber i GlaxoSmithKline som har markedsføringstillatelse for dostarlimab (Jemperli) til bruk mot endometriekreft.

Saksnummer: 183-21

Notat til Bestillerforum for Nye Metoder

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm, Atle Fretheim, og Martin Lerner
Dato:	08.09.2021

ID2018_071 Metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er nylig publisert en studie med overlevelseshdata som kan inngå i oppdrag ID2018_071 Fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft. FHI ønsker en avklaring på om oppdraget skal gjenopptas eller om vi skal avvente til ytterligere overlevelseshdata foreligger.

Bakgrunn for saken

FHI fikk i 2018 i oppdrag om å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft (ID2018_071). Etter oppstart ble det klart at det manglet randomiserte, kontrollerte studier med overlevelseshdata. Overlevelse er det viktigste utfallsmålet for klinikere og brukere, og helt nødvendig for å gjøre en meningsfull kost-nytte analyse. På bakgrunn av dette ble oppdraget i 2019 satt på vent inntil overlevelseshdata foreligger. Det er nå publisert én randomisert, kontrollert studie med overlevelseshdata.

Informasjon til Bestillerforum for Nye Metoder

Den aktuelle studien ble publisert i 2021 og viser at ¹⁷⁷Lu-PSMA i kombinasjon med standardbehandling, som f.eks. hormonbehandling eller stråling (n=551) ser ut til å bedre totaloverlevelsen med fire måneder, sammenliknet med kun standardbehandling (n=280) [1].

Dersom oppdraget med fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft skal gjenopptas på bakgrunn av denne studien, vil dataene som inngår i sluttrapporten kun stamme fra denne ene artikkelen. Et raskt søk over pågående randomiserte, kontrollerte studier registrert i clinicaltrials.gov, viser imidlertid at det pågår åtte andre studier som også undersøker effekt av ¹⁷⁷Lu-PSMA med hensyn på overlevelse ([Vedlegg](#)). Disse studiene har oppgitt primær estimert ferdigstillelse i perioden 2022 til 2024.

Ettersom tidshorisonten til det foreligger ytterligere overlevelsedata er såpass kort, foreslår FHI å avvente med å gjenoppta oppdraget til det er publisert flere studier med overlevelsedata. FHI mener at å gjennomføre en fullstendig metodevurdering basert på det nåværende dokumentasjonsgrunnlaget ikke er optimal bruk av ressurser. Mer data som kan inngå i analysen, enten dette gjelder effekt, sikkerhet, eller kostnad, vil danne et bedre beslutningsgrunnlag.

Et annet viktig punkt er at legemidlet ^{177}Lu -PSMA per dags dato ikke er markedsført i Norge, og heller ikke i Europa eller USA. Ifølge Statens Legemiddelverk virker det heller ikke som om det er sendt markedsføringssøknad til europeiske legemiddelmyndigheter (EMA).

Oppsummering

FHI anbefaler å avvente med å gjenoppta oppdraget ID2018_071 Fullstendig metodevurdering av ^{177}Lu -PSMA til behandling av prostatakreft frem til det foreligger ytterligere overlevelsedata. Dette er begrunnet i: 1) kort tidshorisont til det foreligger mer overlevelsedata, og 2) legemidlet ^{177}Lu -PSMA er per i dag ikke markedsført

Referanser

1. Sartor, O., et al., *Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2021.

Vedlegg

NCT-nummer/ Tittel	Studie design/ Intervensjon	Pasienter	Utfallsmål	Est. avsluttet/ Status
NCT03392428 A Trial of ¹⁷⁷ Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Gruppe B: Cabazitaxel	N=201	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2020-2021 <i>Unknown</i>
NCT03511664 Study of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + std.beh. Gruppe B: standard behandling	N=831	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2021-2022 <i>Active not recruiting; har publisert resultater</i>
NCT04419402 Enzalutamide With Lu PSMA-617 Versus Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ENZA-p)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + Enzalutamide Gruppe B: Enzalutamide	N=160	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2022-2023 <i>Recruiting</i>
NCT04689828 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. Androgen Receptor-directed Therapy in the Treatment of Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (PSMAfore)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Gruppe B: Antiandrogen reseptor terapi	N=450	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Livskvalitet Annet	2023 <i>Recruiting</i>
NCT04343885 In Men With Metastatic Prostate Cancer, What is the Safety and Benefit of Lutetium-177 PSMA Radionuclide Treatment in Addition to Chemotherapy (UpFrontPSMA)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + docetaxel Gruppe B: Docetaxel	N=140	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2024 <i>Recruiting</i>
NCT04663997 ¹⁷⁷ LuPSMA-617 vs Docetaxel in Metastatic Castration Resistant and PSMA-Positive Prostate Cancer	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Gruppe B: Docetaxel	N=200	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Annet	2024-2025 <i>Recruiting</i>
NCT04720157 An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 in Combination With Soc, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC (PSMAddition)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Gruppe B: standard behandling	N=1126	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2024-2025 <i>Recruiting</i>
NCT04876651 ¹⁷⁷ Lu-DOTA-rosopatamab With Best Standard of Care (SoC) for the Second Line of Treatment for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer, Which Expresses PSMA (PROSTACT)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu--DOTA-rosopatamb Gruppe B: standard behandling	N=387	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Livskvalitet Annet	2024-2026 <i>Not yet recruiting</i>
NCT04647526 Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH)	RCT Gruppe A: ¹⁷⁷ Lu-PSMA-PNT2002 Gruppe B: Abiraterone	N=415	Totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Uønskede hendelser Annet	2023-2028 <i>Active, not recruiting</i>

Angående notat til Bestillerforum – ID2018_071 ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft

Innspill fra kliniske eksperter

Innspill fra Arne Berg

Overlege ved Dammen sykehus

Hei. Min umiddelbare reaksjon er at det ikke er ønskelig å utsette dette og jeg lurer på om det kan være mulig å tenke utenfor den «regulatoriske boksen» i dette tilfellet. Selv om Lu-PSMA ikke er søkt markedsført er det tilgjengelig og i utstrakt bruk i for eksempel Tyskland. Jeg har nå pasienter som motivert av den randomiserte studien du viser til bruker 100-tusenvise av kroner på privat behandling. Jeg vil mene at det fagmedisinske miljøet innenfor onkologi og nukleærmedisin i Norge nå mener vi har nok kunnskap til at vi vil kunne anbefale denne behandlingen. Er det mulig å tenke seg at det offentlige helsevesenet i Norge i dette tilfellet kunne lage en direkte avtale med tilbyder av Lu-PSMA og innhente et anbud som så kunne ligge til grunn for en metodevurdering?

Innspill fra Andreas Stensvold

Avdelingssjef ved Sykehuset Østfold

Hei, jeg støtter fullt ut Arne sin vurdering. Dette bør vurderes nå ut fra den nåværende kunnskapen vi besitter. Jeg har flere som nå står på trappene til privat beh i Tyskland

Innspill fra Torgim Tandstad

Professor i onkologi ved St. Olavs Hospital

Må også si meg enig med Arne og Andreas. Vi har flere pasienter som nå reiser frem og tilbake til Finland for behandling. Sammenlignet med annen behandling som er vurdert, bør den store randomiserte studien som er publisert kunne danne grunnlag for en vurdering nå. Det å vente på data fra studier som skal ferdigstilles i 2024 når man nå har gode overlevelsedata nå tror jeg ikke vil tåle offentlighetens lys.

Saksnummer: 184-21

Oppfølging av sak ID2018_049 Blodprøvebasert test til bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	05.09.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- ID2018_049 omhandler bruk av blodprøvebasert test til bruk blant gravide ved mistanke om svangerskapsforgiftning fra 20. svangerskapsuke.
- Beslutningsforum for nye metoder besluttet å ikke innføre metoden, men beslutningen sier at Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene gjøre en ny vurdering innen et år basert på oppdatert kunnskap.
- Bakgrunnen for beslutningen om revurdering er en klinisk studie fra Irland som var ventet å gi et sterkere beslutningsunderlag.
- Den aktuelle studien er nå publisert. FHI formidler her resultatene fra studien slik at Bestillerforum for nye metoder kan avgjøre hvordan saken skal følges opp videre.

Ny primærstudie

PARROT Irland undersøker om test basert på PIGF (Placental Growth Factor) er nyttig i vurderingen av kvinner med mistenkt preeklampsi etter 20. svangerskapsuke. Studien er en klyngerandomisert kontrollert studie med stepped wedged design, omfatter 2313 deltakere, og målte om bruk av testen påvirker maternell og neonatal dødelighet og morbiditet ([lenke til studien](#)). Studiens primærutfall var forhåndsspesifiserte komposittutfall knyttet til hhv mors og barns sykелighet.

Studien viste liten eller ingen forskjell i sykелighet RR 1,01 (0,76 to 1,36) blant mødre og liten eller ingen forskjell i sykелighet blant de nyfødte RR 1,04 (0,90 to 1,28). Forfatterne konkluderer at studien ikke støtter innlemmelse av PIGF-testing i rutinemessige kliniske undersøkelser av kvinner som mistenkes å ha preeklampsi etter 20. svangerskapsuke, men den statistiske styrken er ikke høy nok til å utelukke at bruk av testen kan ha positive effekter.

Tidligere metodevurdering og beslutning

Folkehelseinstituttet leverte i 2019 en fullstendig metodevurdering som ledet til negativ beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Studien som nå er publisert vil ikke bidra til å trekke konklusjonene i metodevurderingen i positiv retning, og Folkehelseinstituttet har derfor vanskelig for å se at den nye studien gir grunnlag for å oppdatere metodevurderingen og revurdere tidligere beslutning.

Saksnummer: 185-21

Notat til Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	13.09.2021

Brukerrepresentasjon i Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder

Bakgrunn for saken

Beslutningsforum for nye metoder diskuterte i sitt møte 17. november 2014 ønsket om og behovet for sterkere brukermedvirkning i Nye metoder (sak 30-2014). Det ble besluttet å ha en sterkere involvering av brukerne i behandling av saker, der det besluttes å innføre eller ikke innføre nye metoder eller medikamenter. Beslutningsforum ba brukerutvalgene i de regionale helseforetakene om å oppnevne representant som deltar som observatør med talerett i møtene. Brukerrepresentant har deltatt i Beslutningsforum sine møter siden januar 2015.

Sekretariatet for nye metoder arrangerte i september 2019 et seminar om brukermedvirkning i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner. Et viktig innspill fra seminaret var at brukerorganisasjonene ønsket brukerrepresentasjon i Bestillerforum. Dette fikk støtte i heldagsmøte i Bestillerforum (sak 166-19 (november 2019)). Brukerrepresentanten i Bestillerforum ble foreslått å få observatørstatus og rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene. Bestillerforum har hatt brukerrepresentasjon siden september 2020.

Informasjon til Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder

Henvendelse fra de regionale brukerutvalgene

Sekretariatet for nye metoder fikk den 16. august 2021 en henvendelse fra ledere og nestledere i de regionale brukerutvalgene som har hatt oppe saken «Evaluerings av brukerrepresentasjon i Beslutningsforum og Bestillerforum» i sitt møte 28. mai 2021.

Vervene som brukerrepresentant i Bestillerforum og Beslutningsforum er av de tyngste og mest faglig komplekse vervene for brukerrepresentanter i Helse-Norge i dag. Å være lekmann og brukerrepresentant kan oppleves ensomt og er meget arbeidskrevende.

Det har nylig blitt etablert en ordning med et formøte, der brukerrepresentanten gjennomgår sakene med en medisinske kompetent ressursperson. Denne ordningen vurderes som meget

nyttig. Ordningen bidrar til å gi brukerrepresentanten et godt kunnskapsgrunnlag, og brukerrepresentantene opplever at det har bidratt til økt kvalitet på deres arbeid.

Det tar tid å opparbeide seg tilstrekkelig kompetanse til å utføre rollen som brukerrepresentant i Beslutningsforum og Bestillerforum. Det bør derfor vurderes å utvide tidsperioden for oppnevning.

Interregionalt brukerutvalg har følgende forslag til forbedring av brukerrepresentasjon i Beslutningsforum og Bestillerforum

1. Antall representanter økes fra én til to pr utvalg (evt. møtende vara)
2. Varighet av oppnevning økes til 4 år, med rullering hvert annet år
3. Ved oppnevning av nye brukerrepresentanter i forumene, må det gis opplæring.
4. Ny ordning med møte med ressurspersoner i forkant av alle møtene i Bestillerforum og Beslutningsforum bør opprettholdes.

Rapporten «Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten»

I rapporten om midlertidig innføring kom det innspill om at for å styrke brukervedvirkningen i Nye metoder kan det være hensiktsmessig å utvide fra én til to brukerrepresentanter i både Bestillerforum og Beslutningsforum. Det bør spesifiseres hvilken kompetanse som er ønskelig, og de to brukerrepresentantene bør ha komplementær kompetanse.

Forslag til beslutning:

- Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder får to brukerrepresentanter i hvert forum.
- Brukerrepresentantene skal ha observatørstatus med talerett og oppnevnes fra de regionale brukerutvalgene i de regionale helseforetakene.
- De to representantene i hvert forum skal oppnevnes fra hvert sitt regionale helseforetak.
- Varighet av oppnevning er for fire år, med vekselvis rullering hvert annet år for å sikre kontinuitet og kunnskapsoverføring.
- Det er en krevende oppgave med behov for at brukerne har tilstrekkelig tid til arbeidet.
- Det skal gis opplæring ved oppnevning av nye brukerrepresentanter.
- Brukerrepresentantene gis mulighet for deltagelse på formøte eller annen forberedelse i forkant av møtene.

Vedlegg:

- Henvendelse fra de regionale brukerutvalgene av 16. august 2021

Fra: Ida-Anette Kalrud
Sendt: mandag 16. august 2021 12:24
Til: Ellen Nilsen
Kopi: Knut Even Lindsjörn
Emne: Henvendelse fra ledere og nestledere i de regionale brukerutvalgene - Brukerrepresentasjon i Bestillerforum og Beslutningsforum

Oppfølgingsflagg: Følg opp
Status for flagg: Flagget

Brukerrepresentasjon i Beslutningsforum og Bestillerforum

Ledere og nestledere i de fire regionale brukerutvalgene (IRBU) avholder møter regelmessig for å diskutere forhold knyttet til de regionale brukerutvalgenes arbeid. I møte 28. mai 2021 ble saken «Evaluering av brukerrepresentasjon i Beslutningsforum og Bestillerforum» meldt inn.

Fra evalueringen:

Vervene som brukerrepresentant i Bestillerforum og Beslutningsforum er av de tyngste og mest faglig komplekse vervene for brukerrepresentanter i Helse-Norge i dag. Å være lekmann og brukerrepresentant kan oppleves ensomt og er meget arbeidskrevende.

Det har nylig blitt etablert en ordning med et formøte, der brukerrepresentanten gjennomgår sakene med en medisinske kompetent ressursperson. Denne ordningen vurderes som meget nyttig. Ordningen bidrar til å gi brukerrepresentantens et godt kunnskapsgrunnlag, og brukerrepresentantene opplever at det har bidratt til økt kvaliteten på deres arbeid.

Det tar tid å opparbeide seg tilstrekkelig kompetanse til å utføre rollen som brukerrepresentant i Beslutningsforum og Bestillerforum. Det bør derfor vurderes å utvide tidsperioden for oppnevning.

IRBU har følgende forslag til forbedring av brukerrepresentasjon i Beslutningsforum og Bestillerforum

1. Antall representanter økes fra én til to pr utvalg (ev møtende vara)
2. Varighet av oppnevning økes til 4 år, med rullering hvert annet år
3. Ved oppnevning av nye brukerrepresentanter i forumene, må det gis opplæring.
4. Ny ordning med møte med ressurspersoner i forkant av alle møtene i Bestillerforum og Beslutningsforum bør opprettholdes.

IRBU ber om at forslagene til endringer vurderes.

På vegne av ledere/nestledere ved regionale brukerutvalg
Med vennlig hilsen

Ida-Anette Kalrud
rådgiver
Avdeling Medisin og helsefag
Enhet for samhandling og brukarmedvirkning

Helse Sør-Øst RHF
Mobil 91 82 23 07 / sentralbord 62 58 55 00
helse-sorost.no / postmottak@helse-sorost.no
Følg oss på [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#)

Saksnummer: 186-21

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	16.09.2021

Webinarserie om Nye metoder**Bakgrunn for saken**

Sekretariatet for nye metoder arrangerte i september 2019 et seminar om brukermedvirkning i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner og det ble ytret ønske om at dette bør gjennomføres årlig. Grunnet koronapandemien har det ikke latt seg gjøre å arrangere fysiske seminarer siden 2019.

Hva saken handler om

Etter et møte med brukerrepresentantene i Nye metoder (Bestillerforum og Beslutningsforum) vinteren 2021 ble det foreslått å starte med en digital webinarserie hvor målet er å øke kunnskapen om Nye metoder. Webinarene vil være korte med en varighet 30-45 minutter.

I juni 2021 holdt sekretariatet for Nye metoder sitt første webinar sammen med Statens legemiddelverk hvor tema var:

- EMA-prosessen - Hvordan får et legemiddel markedsføringstillatelse i EU og Norge? (Link til webinar [her](#)).

Videre i 2021 og 2022 planlegger vi å gjennomføre webinar med følgende tema:

- Metodevarslingsprosessen (planlagt oktober 2021).
- Bestillingsprosessen og Bestillerforum for nye metoder.
- Metodevurderinger.
- Beslutningsprosessen og Beslutningsforum for nye metoder.
- Implementering, anbud og prisforhandlinger.

I de to første «episodene» (EMA-prosessen og metodevarslingsprosessen) har vi valgt å fokusere på legemidler.

Webinarene er laget med fokus på bruker- og pasientorganisasjoner, og de får invitasjon til alle webinarene. Men det er åpent for alle å melde seg på, også for industrien. Det gjøres opptak av webinarene som publiseres på nyemetoder.no etter at møtet er avholdt, slik at de kan fungere som opplæring senere.

Det informeres om at flere av aktørene vil kunne bli involvert i de ulike «episodene» fremover. Sekretariatet holder i dette og tar kontakt med de aktuelle aktørene.

Sekretariatet vil med dette notatet orientere Bestillerforum om at det er igangsatt en slik webinarserie.

Saksnummer: 187-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	17.09.2021

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

Hva saken omhandler i korte trekk

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

- **ID2017_033 Brineura (Cerliponase alfa) til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidylpeptidase 1 (TPP1) - mangel.**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 24.04.2017:

En forenklet vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cerliponase alfa til behandling av sen infantil nevronal ceroid lipofuscinose type 2.

Dette ble 15.09.2021 endret / presisert til:

En forenklet vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Brineura (Cerliponase alfa) til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidylpeptidase 1 (TPP1) - mangel.

- **ID2020_067 Tukatib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 26.10.2020:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tucatinib i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft.

Dette 15.09.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tucatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.

Saksnummer: 188-21 Eventuelt