

NYE METODER

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Digitalt møte (video-/telefonkonferanse)

Tidspunkt: Mandag 26. september kl. 14:00-15:30

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Björn Gustafsson.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 150-22	Protokoll fra møte 29. august 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 151-22	Forslag: ID2022_099 Alfa1-antitrypsin (Respreeza) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal behandling og vise tegn på progressiv	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	lungesykdom og være vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av α 1-proteinasehemmermangel.	
Sak 152-22	Forslag: ID2022_100 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Revurdering av ID2018_093.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 153-22	Forslag: ID2022_101 Pretomanid (Dovprela) i medikamentelt i behandlingsregime ved multi-resistent tuberkulose.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 154-22	Forslag: ID2022_107 Mandometermetodikk til behandling av spiseforstyrrelser.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 155-22	Forslag: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi for behandling av muskel og skjelettplager (PEMF).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 156-22	Metodevarsel: ID2022_111 Ublituximab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 157-22	Metodevarsel: ID2022_112 Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 158-22	Metodevarsel: ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 159-22	Metodevarsel: ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 160-22	Metodevarsel: ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 161-22	Metodevarsel: ID2022_116 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til voksne med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 162-22	Metodevarsel: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke- småcellet lungekreft (NSCLC).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 163-22	Metodevarsel: ID2022_118 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 164-22	Oppdrag: ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikkesmåcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Søknad om markedsføringstillatelse trukket. Notat fra sekretariatet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 165-22	Metode: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malingt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år. Oppfølging av tidligere beslutning. Oppdatert dokumentasjon er innsendt. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering</i>
Sak 166-22	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_069. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering</i>
Sak 167-22	Oppdrag:Ikke-legemidler og kriterier for identifisering og metodevurdering i Nye metoder. Sluttnotat.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 168-22	Robotassistert kirurgi- kunnskapsgrunnlag som utgangspunkt for drøfting av veien videre. Oppfølging av sak 051-22.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 169-22	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 170-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

29.08.2022 - Protokoll

man 29 august 2022. 14:20 - 16:00

Grev Wedels plass i Oslo (og Teams/video)

Deltakere

Deltagere

Björn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Jan Frich, Geir Tollåli, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Elisabeth Bryn, Kirsti Hjelme, Camilla Hjelme, Hilde Røshol, Ole Tjomsland, Hanne Husom Haukland, Gunn Fredriksen, Marianne Saugestad, Eva Godske Friberg, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Øystein Kydland, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Ellen Nilsen, Barbra Schjoldager Frisvold, Tommy Berglund (sak 132-22)

Møteprotokoll

Sak 131-22 Protokoll fra møte 20. juni 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 20.06.2022 ble godkjent.

Sak 132-22 Metodevarsel: ID2022_076 Fotontellende CT - CT-maskin under utvikling med avansert teknologi som tar bedre CT-bilder med lavere stråledose enn dagens CT-maskiner. Til drøfting.

Dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset og det er for tidlig å gjennomføre en metodevurdering nå. Det er behov for mer forskning.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen i metodevarslet til orientering. Bestillerforum gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Når tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag foreligger, kan saken etter forslag/metodevarsel tas opp til ny vurdering i Bestillerforum. Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF følger med på henholdsvis status for dokumentasjonsgrunnlag og på eventuelle henvendelser om innkjøp av fotontellende CT fra helseforetakene.

Sak 133-22 Metodevarsel: ID2022_103 Selpercatinib (Retsevmo) som monoterapi til førstelinjehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib (Retsevmo) som monoterapi til førstelinjehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 134-22 Metodevarsel: ID2022_104 Sirolimus (Hyftor) til behandling av angiofibromer assosiert med tuberøs sklerosekompleks. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sirolimus (Hyftor) til behandling av angiofibromer assosiert med tuberøs sklerosekompleks. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 135-22 Metodevarsel: ID2022_105 Ibrutinib (Imbruvica) til kombinasjonsbehandling i førstelinje med bendamustin og rituksimab for behandling av mantelcellelymfom (MCL) når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med bendamustin og rituksimab i første linje for behandling av mantelcellelymfom når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 136-22 Metodevarsel: ID2022_106 Parsaclisib til behandling av voksne med relapserende eller refraktær marginalsonelymfom (MZL). Til drøfting.

Produsenten av legemidlet har trukket søknad om markedsføringstillatelse (MT).

Beslutning

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

Sak 137-22 Metode: ID2020_068 Eladocagene exuparvovec (Upstaza) til beh av aromatisk L-aminosyre ekarboksyilasemangel. Vurd av behov for oppdrag etter positiv opinion i EMA. Notat fra sekretariatet for nye metoder og SLV. Til drøfting

Metoden har nå fått markedsføringstillatelse (MT) og Bestillerforum ser behov for å foreta en metodevurdering på den indikasjon som har fått MT.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eladocagene exuparvovec (Upstaza) til behandling av pasienter i alderen 18 måneder og eldre med en klinisk, molekylær og genetisk bekreftet diagnose av aromatisk L-aminosyredekarboksylase (AADC)-mangel med en alvorlig fenotype. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 138-22 Oppdrag: ID2018_071 Lutetium 177-PSMA basert behandling av prostatakreft. Statusoppdatering fra Folkehelseinstituttet. Notat fra sekretariatet. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i starten av 2022 informasjon om at et firma hadde levert inn en søknad om markedsføringstillatelse til det Europeiske legemiddelverket (EMA). FHI påbegynte da arbeidet med å planlegge for oppstart av metodevurderingen.

FHI forventer, slik det ser ut i dag, å kunne ferdigstille den fullstendige metodevurderingen før sommeren 2023.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar statusoppdatering fra Folkehelseinstituttet til orientering.

Sak 139-22 Oppdrag: ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av postoperativ sårinfeksjon – vurdere utvidelse av oppdrag. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber om at den fullstendige metodevurderingen ID2021_139 Triklosanbelagte suturer til forebygging av postoperativ sårinfeksjon utvides til også å omfatte suturer belagt med klorheksidin.

Sak 140-22 Metode: ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Utkvittering av kartlegging som foreligger fra Folkehelseinstituttet, og veien videre. Til drøfting.

Det er for tidlig å gjennomføre en metodevurdering nå. Studier for å innhente dokumentasjon pågår. Litteratursøket til en fullstendig metodevurdering bør gjennomføres senere, forslagsvis i starten av 2024 slik det ser ut nå.

Folkehelseinstituttet anbefaler å avvente med å ta stilling til et eventuelt oppdrag om en metodevurdering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer kartleggingen med oppdragsnummer ID2022_018, og gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Saken kan tas opp til ny vurdering i Bestillerforum når det foreligger mer dokumentasjon.

Sak 141-22 Oppdrag: ID2019_104: Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakref. Informasjon om endret indikasjonsordlyd og forslag til endring av løp. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av (voksne menn med) metastatisk hormonsensitiv prostatakref. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 142-22 Metode: ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant beh av voksne etter full reseksjon av melanom stadium III. Oppfølg tidl beslutning. Oppdatert dok. er innsendt. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har sendt inn oppdatert dokumentasjonspakke i henhold til gjeldende beslutning i Beslutningsforum (sak 73-2019) for Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 143-22 Mini-metodevurdering – forslag til forbedringer for å rekruttere fagfeller i Norge. Notat fra Oslo universitetssykehus (OUS). Til drøfting

Det pågår arbeid med de ulike oppdragene som er gitt etter evalueringen av Nye metoder. Innspillet berører arbeidet med videreutviklingen av prosessen for håndtering av ikke-legemidler på nasjonalt og lokalt nivå i Nye metoder.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder anmoder om at saken blir fulgt opp i tilknytning til arbeidet med oppdragene som er gitt etter evalueringen.

I påvente av videre utfall og føringer fra arbeidet med oppdragene, kan Oslo universitetssykehus (OUS), i enkeltsaker hvor fagfellerrekruttering er en utfordring, sende forespørslene til Sekretariatet for nye metoder. Sekretariatet for nye metoder kan da formidle forespørselen til RHF-koordinatorene i den samme prosessen som er etablert for rekruttering av fageksperter til metodevurderinger på nasjonalt nivå.

Sak 144-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_078, ID2020_086, ID2020_111 og ID2019_050. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 145-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum for seks (6) oppdrag: ID2021_052, ID2021_093, ID2021_042, ID2021_132, ID2021_013 og ID2021_095. Notat fra Statens legemiddelverk. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 146-22 ID2020_053 Baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling – mangler fagekspert. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til drøfting

Fagdirektørene understreker at bidrag i form av fagekspert er en del av oppdraget til helseforetakene og at helseforetakene forventes å stille ressurser til arbeidet. Behandlings- og finansieringsansvaret for metoden/legemidlet ligger hos helseforetakene uansett om det er en avtalespesialist eller en ansatt på et sykehus som forskriver den.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber om at RHF-koordinatorene prøver på ny å rekruttere fagekspert i henhold til etablert prosedyre med henvisning til denne saken.

Sak 147-22 Oppdrag/metode: ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til 1.linje av voksne m NSCLC som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller... til tidl besl (sak 130-22) til orientering. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar notatet til orientering.

Sak 148-22 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til orientering.

Sekretariatet informerte om arbeidet med oppdragene.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering

Sak 149-22 Eventuelt

Det var en sak til Eventuelt:

Møtetidspunkt for Bestillerforum for nye metoder i oktober

Kolliderende møtevirksomhet medfører behov for å finne et annet tidspunkt for møte i Bestillerforum i oktober.

Fagdirektørene kommer tilbake med et nytt tidspunkt så snart som mulig.

Saksnummer 151-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_099 Alfa1-antitrypsin (Respreeza) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom og være vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av α 1-proteinasehemmermangel. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Firma, CSL Behring AB som er innehaver av markedsføringstillatelsen for Respreeza.
- Firma sendte inn en oppdatert versjon av forslagsskjema 09.09.2022 dvs. etter fristen for Statens legemiddelverks egnethetsvurdering.
- Markedsføringstillatelse (MT) foreligger. Metoden ble godkjent i EMA i 2015 og den markedsføres i Norge.
- Forslaget er formulert i henhold til indikasjonen. Det ble ikke laget et metodevarsel i tilknytning til MT-prosessen.
- Respreeza markedsføres i Norge men/og er ennå ikke besluttet innført.
- Legemidlet er et supplement til «best supportive care (SoC)» i det sene sykdomsstadiet.
- Den behandling som gis i Norge i dag til pasienter med alvorlig sykdom er kun symptomatisk.
- Respreeza er den eneste Alpha1-proteinase inhibitor deficiency (AATD)-terapien som har vist sykdoms modifierende effekt. Respreeza forsinker utviklingen av lungeemfysem. Det er viktig å behandle tidlig i forløpet for å forhindre irreversibelt tap av lungefunksjon.
- Estimerer, basert på erfaringene fra de andre nordiske landene, at det er mellom 50-100 pasienter som er aktuelle i Norge.
- Det foreligger en avtale om «Basislegemiddel» hos LIS: LIS2201a-c
- Kan administreres av pasientene.
- Firma foreslår en forenklet metodevurdering, løp D. Firma mener at det vil være positivt både for helsetjenesten og pasientene å innføre metoden. Firma mener imidlertid ikke at en hurtig metodevurdering (CUA) er egnet som grunnlag for å vurdere metoden. Det skyldes blant annet det begrensede kliniske datagrunnlaget som foreligger hvilket i sin tur skyldes sjeldenheten til sykdommen.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV) (hele vurderingen vedlagt):

- Det finnes to legemidler med Alfa1-antitrypsin som har markedsføringstillatelse (MT):

Handelsnavn	Leverandør	Styrke	Maks AUP	Markedsføring
Respreeza	CSL Behring	1000 mg/sett (hetteglass)	4 074,90	Fikk MT: 20.08.2015. Markedsført i Norge: 01.03.2021.
Prolastina	Grifols	1000 mg/sett (hetteglass)	3 318,99	Fikk MT: 06.06.2008 Markedsført i Norge: 01.03.2014.

NYE METODER

- En pasient på 75 kg gir en legemiddelkostnad på vel 1 million NOK per år for Respreeza og om lag 860 000 NOK per år for Prolastina.
- Alfa1-antitrypsin (Respreeza, Prolastina) er ikke tidligere metodevurdert. SLV vurderer at metoden kan være egnet for en metodevurdering med en kostnad per QALY-analyse.
- Behovet for metoden i norsk klinisk praksis er imidlertid ikke avklart. Alfa1-antitrypsin har vist å gi en noe langsommere reduksjon av lungetetthet, men det er ikke vist i kliniske studier at alfa1-antitrypsin har effekt på klinisk relevante utfallsmål som eksaserbasjoner, lungefunksjon eller livskvalitet. I Norsk legemiddelhåndbok står: *«I teorien antas intravenøst tilført alfa-1-antitrypsin å kunne motvirke progressiv nedbrytning av lungevevet og dermed forsinke utviklingen av emfysem. Sikker klinisk effekt er fortsatt ikke dokumentert, men alfa-1-antitrypsin tilført intravenøst kan finnes igjen i lungevevet. To randomiserte studier har vist en marginal reduksjon i utviklingen av emfysem ved kvantitativ CT-undersøkelse, men ingen effekt på fallet i FEV1. Substitusjon med alfa-1-antitrypsin har ikke vært generelt anbefalt i Norge de senere år».*
- Alfa1-antitrypsin har vært tilgjengelig i Norge i flere år (siden 2014), men er i liten grad tatt i bruk. Tall fra Farmalogg viser en stabil omsetning på vel 1 million NOK årlig siden 2017. Det er kun registrert salg av Prolastina, og ikke Respreeza.
- SLV foreslår at behovet for metoden avklares med norske klinikere før det eventuelt bestilles en metodevurdering.

Innspill fra pasientorganisasjonen/interessegruppen LHL Alfa-1 (se vedlegg for hele innspillet)

- Det foregår mange lovende studier som sikter mot å behandle eller kurere Alfa-1 mangel. Inntil disse legemidlene blir tilgjengelige, må norske Alfa-1 pasienter holdes i live med det eneste bæredyktige alternativet: vedlikeholdsbehandling. Vi ber derfor om at Nye Metoder aksepterer en høyere kostnad for behandling av Alfa-1 mangel, inntil rimeligere alternativer blir utprøvd og godkjent gjennom kliniske forsøk. Studiene er gjennomført med de utfordringer som kommer med forskning på sjeldne sykdommer, og Nye metoder må ta hensyn til og akseptere en noe mindre evidensbase enn hva man kan forlange ved mer utbredte sykdommer.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- **Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.**
- **Helse Nord RHF: Ingen innspill.**
- **Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.**
- **Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.**

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene. På bakgrunn av at begge legemidlene med virkestoffet Alfa 1-antitrypsin brukes mot en tilstand som defineres som sjelden sykdom, legemidlene gis intravenøst og behandlingen startes og følges opp av spesialisthelsetjenesten, oppfylles kriteriene for plassering av finansieringsansvar hos RHF-ene. Virkestoffet hadde utgift på 1,1 mil og to pasienter på blåresept i 2021.

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):

CSL Behring AB

Name of proposal contact:

Erik Ahlzen

Telephone number:

E-mail address:

Erik.ahlzen@cslbehring.com

Date and locality:

2022-09-05, Stockholm

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Respreeza for maintenance treatment to slow the progression of emphysema in patients with alpha1-proteinase inhibitor deficiency (AATD).

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

Respreeza is approved by EMA since 20 Aug 2015 with the indication maintenance treatment, to slow the progression of emphysema in adults with documented severe alpha1-proteinase inhibitor deficiency (e.g. genotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Patients are to be under optimal pharmacologic and non-pharmacologic treatment and show evidence of progressive lung disease (e.g. lower forced expiratory volume per second 3 (FEV1) predicted, impaired walking capacity or increased number of exacerbations).

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?

Respreeza supplements best supportive care; bronchodilators and corticosteroids and oxygen therapy in late stage disease. This SoC is only symptomatic and limited to short-term benefits and do not address the underlying cause of disease.

Lung transplantation may be considered as an end-stage therapy, although it is not a viable option for many patients and suitable lung donors may be difficult to find. Still, international registry data suggest AATD patients currently comprise 5% of the lung transplant population.

Respreeza is the only AATD therapy with proven disease-modifying activity, delaying the progression of emphysema due to severe AATD by slowing breakdown of lung tissue.

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

Alpha-1 antitrypsin therapy (Respreeza) is not yet introduced in Norwegian clinical practice.

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

Pharmaceutical ☒

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

“*If the technology is CE-marked: What is it CE- marked as and for which indication? Please describe”

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	☐

Respreeza is the only AATD therapy with proven disease-modifying activity, delaying the progression of emphysema due to severe AATD by slowing breakdown of lung tissue.

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?	☐	☐

Respreeza is contracted by Sykehusinnkjøp as "basislegemiddel" following the LIS tender LIS2201a-c: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/basislegemidler>.

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

☐ ☒

There are no Norwegian, national treatment guidelines published on the management of AATD. AATD may be included in a subsection of COPD treatment guidelines in the future.

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

☐ ☒

"Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure"

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)?)

Pulmonology. The treatment is intended for patients diagnosed with severe AATD that show evidence of progressive lung disease.

AATD is a rare, genetic condition characterised by low serum levels of alpha-1 proteinase inhibitor. Patients with severe AATD have less protection against the effects of neutrophil elastase, leading to progressive loss of lung tissue

Emphysema due to severe AATD is associated with a high disease burden due to loss of lung tissue, progressive disability and increased mortality.

Progressive disability and work incapacity associated with emphysema due to severe AATD has a significant impact not only on patients but also on their carers and family members.

Respreeza is the only AATD therapy with proven disease-modifying activity, delaying the progression of emphysema. Early treatment is important in order to delay irreversible loss of lung tissue and disease progression to terminal respiratory failure and/or the need for lung transplantation. Delaying disease progression may decrease the number of AATD patients in need for care at lung transplant units.

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: Patients with severe AATD deficiency showing evidence of progressive lung disease.

Intervention: Respreeza, 60 mg/kg body weight, once weekly, in addition to best supportive care as maintenance therapy.

Comparator: Established clinical management.

Outcome: Delayed disease progression (breakdown of lung tissue).

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

Treatment available in Norway today for patients with severe AATD is only symptomatic and does not address the underlying cause of disease.

By delaying disease progression through irreversible loss of lung tissue, treatment with Respreeza may improve organ availability in other patient groups in need of lung transplantation (eg. COPD, interstitial lung disease and cystic fibrosis).

In January 2020 the Danish Medicines Council recommended Respreeza as standard treatment in Denmark. Since then approximately 80-100 Danish AATD patients have started treatment. It is of importance to assess how Norwegian patients could have equal access to Respreeza as a proven disease-modifying therapy.

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

Severe AATD is associated with a high disease burden due to loss of lung tissue, progressive disability and increased mortality.

Expected effect

Respreeza is the only AATD therapy with statistically significant efficacy (delaying the progression of emphysema due to severe AATD by slowing breakdown of lung tissue) demonstrated in the largest randomised clinical trial to date.

Safety

Respreeza has demonstrated long-term tolerability similar to placebo over a four-year study period (RAPID RCT/ RAPID OLE trials).

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

An estimated number of 50-100 patients may be treated in Norway based on prevalence numbers, based on relevant clinical experience from neighboring Nordic countries.

Consequences for resource use in the public health service

By delaying disease progression through irreversible loss of lung tissue, treatment with Respreeza may improve organ availability in other patient groups in need of lung transplantation (eg. COPD, Interstitial lung disease and cystic fibrosis).

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

There are no national treatment guidelines on AATD published in Norway to date. A subsection for AATD may be suitable within the National COPD treatment guidelines.

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

1. Respreeza SmPC, Dec 2021, EMA
2. Chapman, K. R., Burdon, J. G. W., Piitulainen, E., Sandhaus, R. a, Seersholm, N., Stocks, J. M., ... McElvaney, N. G. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 386(9991), 360–368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60860-1)
3. McElvaney, N. G., Burdon, J., Holmes, M., Glanville, A., Wark, P. A. B., Thompson, P. J., ... Chapman, K. R. (2017). Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). The Lancet Respiratory Medicine, 5(1), 51–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1)
4. Miravittles, M., Dirksen, A., Ferrarotti, I., Koblizek, V., Lange, P., Mahadeva, R., ... Stockley, R. A. (2017). European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1 -antitrypsin deficiency. European Respiratory Journal, 50(5), 1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
5. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant. 2017 Oct;36(10):1047-1059. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.016>

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

CSL Behring GmbH

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

Date of first authorisation: 20 August 2015 (EMA).

Respreeza is marketed in Norway.

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

The RAPID study investigated the effect of Respreeza on the progression of emphysema, assessed by lung density decline measured by computer tomography (CT). This endpoint was suggested by clinical experts and regulatory agencies as the most appropriate measure of progression in AATD. The RAPID trial was not powered to detect differences in the secondary endpoints including forced expiratory volume (FEV₁) and quality of life (QoL), outcomes previously used in cost-utility analyses (CUA) with large interindividual variations. Powering estimates for FEV₁ would require >1000 subjects whereas only 180 AATD subjects were identified and recruited to RAPID.

CSL have explored the feasibility of performing a CUA in order to facilitate the assessment process in Norway and while the RAPID study provides AATD-specific and disease relevant outcomes, they are not suitable for health economic modelling due to the limited clinical data available because of the rarity of the disease. Since AATD is a rare and under-diagnosed condition, CSL expects few patients in Norway to be eligible for treatment. However, the positive impact on the healthcare system can be significant as Respreeza is a disease modifying treatment that effectively slows the irreversible loss of lung tissue potentially leading to improved long-term survival and therefore reductions in lung transplantations.

Respreeza is licensed for patient self-administration, which is expected to reduce the burden in the hospital sector, leading to budget savings, and contributing to increased patient autonomy over their own disease management and a reduction in workplace absence.

In conclusion, the RAPID trial demonstrates the effectiveness of Respreeza for patients with AATD. There is additional unquantifiable value for the individual patient, the healthcare system, and Norwegian society as a whole following the introduction of Respreeza that are not translatable to health economic specific outcomes. CSL therefore requests that the SLV consider evaluating Respreeza under track D.

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)

CSL Behring is market authorization holder of Respreeza in Norway.



Bestilling nr: ID2022_099

Tittel på bestillingen:

Alfa1-antitrypsin (Respreeza) - Vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (f.eks. lavere forsert ekspiratorisk volum pr. sekund (FEV1) enn forventet, svekket gangkapasitet eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av α 1-proteinasehemmermangel.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Alfa1-antitrypsinmangel er en arvelig sykdom som medfører mangel på enzymet alfa-1 antitrypsin. Denne mangelen kan disponere for emfysem og leversykdom.

Humant alfa1-antitrypsin kan tilføres intravenøst, og det finnes to legemidler med markedsføringstillatelse (MT):

Handelsnavn	Leverandør	Styrke	Maks AUP
Respreeza	CSL Behring	1000 mg/sett (hetteglass)	4 074,90
Prolastina	Grifols	1000 mg/sett (hetteglass)	3 318,99

Sikkerhet og effekt av Respreeza er evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisentertstudie (RAPID) med totalt 180 personer med alfa1-antitrypsinmangel og emfysem. Den årlige hastigheten i reduksjon av lungetetthet, målt med CT over 2 år, var lavere med Respreeza (-1,45 g/l), sammenlignet med placebo (-2,19 g/l). En forlengelsesstudie viste at langsommere reduksjon av lungetetthet ble opprettholdt hos pasienter som ble behandlet med Respreeza kontinuerlig i 4 år. Det er ikke vist forbedring i eksaserbasjoner, lungefunksjon eller livskvalitet.

Antall pasienter i Norge er ikke kjent ifølge forslagsstiller. Basert på et estimat av NICE¹ i England, kan det være om lag 50 pasienter som er aktuelle for behandling med alfa1-antitrypsin i Norge.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.):

Anbefalt dose er 60 mg/kg kroppsvekt som i.v. infusjon 1 gang pr. uke. For en pasient med kroppsvekt 75 kg tilsvarer dette en legemiddelkostnad på vel 1 million NOK per år for Respreeza og om lag 860 000 NOK per år for Prolastina.

Finansieringsordning:

Ikke avklart

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Respreeza: MT 20-08-2015 (EMA). Markedsført i Norge 01-03-2021.

Prolastina: MT 06-06-2008 (gjensidig anerkjennelsesprosedyre, MRP). Markedsført i Norge 01-03-2014.

Leveringstid:

¹ [NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE \(nice.org.uk\)](http://NATIONALINSTITUTEFORCLINICALEXCELLENCE(nice.org.uk))



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Bakgrunn/forslag:

CSL Behring, leverandør av Respreeza, foreslår en vurdering av klinisk effekt, sikkerhet/bivirkninger, kostnader/ressursbruk og etiske aspekter for Respreeza til vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos pasienter med alfa1-antitrypsinmangel.

Legemiddelverkets vurdering

Alfa1-antitrypsin (Respreeza, Prolastina) er ikke tidligere metodevurdert. Legemiddelverket vurderer at metoden kan være egnet for en metodevurdering med en kostnad per QALY-analyse.

Det er imidlertid noen momenter som kan være relevante for å vurdere om det er behov for metodevurdering av alfa1-antitrypsin (Respreeza, Prolastina):

Behovet for metoden i norsk klinisk praksis er ikke avklart. Alfa1-antitrypsin har vist å gi en noe langsommere reduksjon av lungetetthet, men det er ikke vist i kliniske studier at alfa1-antitrypsin har effekt på klinisk relevante utfallsmål som eksaserbasjoner, lungefunksjon eller livskvalitet. I Norsk legemiddelhåndbok står²: «I teorien antas intravenøst tilført alfa-1-antitrypsin å kunne motvirke progressiv nedbrytning av lungevevet og dermed forsinke utviklingen av emfysem. Sikker klinisk effekt er fortsatt ikke dokumentert, men alfa-1-antitrypsin tilført intravenøst kan finnes igjen i lungevevet. To randomiserte studier har vist en marginal reduksjon i utviklingen av emfysem ved kvantitativ CT-undersøkelse, men ingen effekt på fallet i FEV1. Substitusjon med alfa-1-antitrypsin har ikke vært generelt anbefalt i Norge de senere år».

Alfa1-antitrypsin har vært tilgjengelig i Norge i flere år (siden 2014), men er i liten grad tatt i bruk. Tall fra Farmalogg viser en stabil omsetning på vel 1 million NOK årlig siden 2017. Det er kun registrert salg av Prolastina, og ikke Respreeza.

Det finnes to leverandører av alfa1-antitrypsin i Norge: CSL Behring (Respreeza) og Grifols (Prolastina).

Legemiddelverket foreslår at behovet for metoden avklares med norske klinikere før det eventuelt bestilles en metodevurdering.

² Norsk legemiddelhåndbok: [L10.2.7.1 Alfa-1-antitrypsin, human | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](https://legemiddelhandboka.no/L10.2.7.1-Alfa-1-antitrypsin-human)

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_099
Metodens tittel:	Alfa 1-antitrypsin (Respreeza). Vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi (null, null), PiSZ

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Arbeidsutvalget i Interessegruppen LHL Alfa-1 ved Kari D. Aasheim, Knut M. Skaar, Sonia Sæther og Anne Line Engebretsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Vi arbeider på frivillig basis i Interessegruppen LHL Alfa-1
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	lhl.alfa-1@lhl.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Alfa-1 antitrypsinmangel også kalt Alfa-1 mangel [1-12], er en arvelig og potensielt dødelig sykdom som kan føre til progressiv emfysemutvikling. Alfa-1 antitrypsin dannes i leveren og passerer over i blodbanen.
Personer med Alfa-1 mangel har en genfeil som fører til feilproduksjon av Alfa-1 antitrypsin, hvilket bidrar til kjededannelse i leveren og/eller manglende passasje ut i blodbanen.

Alfa-1 antitrypsin har en spesielt viktig rolle i lungene, hvor det blant annet forhindrer elastase i å ødelegge friskt lungevev. Mangel på Alfa-1 antitrypsin i blodet fører over tid til hulldannelse i lungevevet, emfysem, som igjen forårsaker redusert gassutveksling. Som et resultat av dette, opplever Alfa-1 pasienter progredierende pusteproblemer og gjentatte luftveisinfeksjoner. På sikt begrenser alvorlige pusteproblemer deres evne til å stå i jobb, bidra i frivillighet, være fysisk aktive, dusje og stelle seg, være sosial med venner, intime med partner, og følge barn og barnebarn i hverdagens aktiviteter.

Vitenskapelige studier [1-11] som har sett på effekt av vedlikeholdsbehandling viser at ukentlig tilførsel av Alfa-1 antitrypsin trukket fra donorblod øker og opprettholder mengden av Alfa-1 antitrypsin i blodet til beskyttende nivå og bremser tap av lungevev hvor livsviktig gassutveksling foregår. Behandlingen fører i tillegg til saktere fall i lungefunksjon og redusert dødsrisiko. Videre er estimert median overlevelse betydelig høyere for de som får vedlikeholdsbehandling, sammenliknet med de som ikke får slik behandling. Behandlingen anses også som trygg og effektiv ved langtidsbruk. Endelig ser man at plutselig stans i tilgang på vedlikeholdsbehandling medfører dødsfall, flere alvorlige eksaserbasjoner, hyppige sykehusinnleggelser, forverret livskvalitet, markante økninger i biologiske inflammasjonsmarkører og redusert anti-elastase aktivitet. Forskning konkluderer også med at tapt lungevev ikke kan gjenvinnes, og tidlig oppstart med vedlikeholdsbehandling anbefales. Se vedlagte referanser for detaljer [1-11].

Etter en vurdering av legemiddelets effekt og omkostninger i det danske Medicinrådet, fikk danske Alfa-1 pasienter dekket vedlikeholdsbehandling via det offentlige helsevesenet i 2020 [13]. Behandlingen tilbys også i USA, Tyskland og flere andre europeiske land. Norske Alfa-1 pasienter har ikke tilgang til denne medisinen. Den eneste livsforlengende behandlingen som er tilgjengelig i Norge ved langt fremskreden lungesykdom er lungetransplantasjon. Før det må Norske Alfa-1 pasienter gå i mange år med redusert livskvalitet hvor de ikke har mulighet til å bidra i jobb, samfunn og familieliv. Alfa-1 pasientene som står på transplantasjonsliste risikerer i tillegg å dø på grunn av organdonormangel.

I tillegg til emosjonelle og personlige omkostninger ved tap av livskvalitet, vil Alfa-1 pasienter generere en rekke økonomiske utgifter for primær- og spesialisthelsetjeneste. Dette i form av gjentatte legevisitter ved akutte forverringer, sykehus- og rehabiliteringsopphold, lungevolumreduksjon, lungeventiloperasjon, antibiotika, steroider, oksygenbehandling, transplantasjon og livslang behandling med immundempende medisin deretter. Fremskreden sykdom kan også innebære betydelige kostnader for samfunnet i form av sykemeldinger, uføretrygd og pleiepenger, samt utgifter til hjemmesykepleie, transport og kostbare mobilitetshjelpemidler. Dette er ikke økonomisk bæredyktig, hverken for helseforetakene eller samfunnet. Disse kostnadene kan reduseres ved å gi norske Alfa-1 pasienter tilgang på vedlikeholdsbehandling som Respreeza. Vi ber derfor Nye Metoder om å ta hensyn til slike kostnadsbesparelser i kost/nyttevurdering og prisforhandlinger.

Vedlikeholdsbehandling som Respreeza er trukket fra donorblod, og man trenger svært mange donorer for å tilføre nok antitrypsin til en person. Dette gjør at medisinen blir kostbar. Det foregår mange lovende studier som sikter mot å behandle eller kurere Alfa-1 mangel [14, 15]. Inntil disse legemidlene blir tilgjengelige, må norske Alfa-1 pasienter holdes i live med det eneste bæredyktige alternativet: vedlikeholdsbehandling. Vi ber derfor om at Nye Metoder aksepterer en høyere kostnad for behandling av Alfa-1 mangel, inntil rimeligere alternativer blir utprøvd og godkjent gjennom kliniske forsøk.

Alfa-1 mangel regnes ifølge Orphanet som en sjelden sykdom. Det er krevende å forske på sjeldne sykdommer, med mangel på studiedeltakere og forskningsregistre. Videre er det uetisk å holde Alfa-1 pasienter med progredierende emfysem på placebo, i lengre randomiserte kontrollerte studier.

Før Nye Metoder nå tar en svært viktig beslutning som vedrører norske Alfa-1 pasienters livskvalitet og levetid, ber vi om at dere leser samtlige artikler i vedlagte referanseliste, tar hensyn til at studiene er gjennomført med de utfordringer som kommer med forskning på sjeldne sykdommer, og aksepterer en noe mindre evidensbase enn hva man kan forlange ved mer utbredte sykdommer.

LHL uttalte på sitt landsmøte i 2021 et krav om at norske Alfa-1 pasienter skal ha rett til livsforlengende vedlikeholdsbehandling [16 s. 40]. Nye Metoder skal ifølge Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser understøtte likeverdig og rask tilgang til ny behandling [17]. Norske Alfa-1 pasienter ønsker pust nok til å stå lenge i jobb, bidra i frivillighet, være sosiale med venner, løpe i skogen, danse, gå topturer, spille fotball med sine barn, bevare sin livskvalitet, forlenge sin levetid og se sine barn og barnebarn vokse opp. Vi håper at Nye Metoder vil bidra til at dette nå kan bli en realitet.

Referanser

- 1: McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. (2020). Consequences of abrupt cessation of alpha (1)-antitrypsin replacement therapy. *N Engl J Med*, 382, 1478–80.
- 2: Ellis P, Holm K, Choate R, et al. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease. Presented at the European Respiratory Society; Madrid, Spain 2019.
- 3: McElvaney, N. G., Burdon, J., Holmes, M., et al. (2017). RAPID Extension Trial Group Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet. Respiratory medicine*, 5(1), 51–60.
- 4: Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386, 360–8.
- 5: Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. (2010). Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*, 11, 136.
- 6: Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N, (2001). Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*, 119, 737–44.
- 7: Hubbard, R. C., & Crystal, R. G. (1988). Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American journal of medicine*, 84(6A), 52–62.
- 8: Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* (1998),158, 49–59.
- 9: Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. (1997). Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*, 10, 2260–63.

- 10: Wencker, M., Banik, N., Buhl, R., Seidel, R., & Konietzko, N. (1998). Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *The European respiratory journal*, 11(2), 428–433.
- 11: Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. (1987). Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*, 316, 1055–62.
- 12: McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG. (2016). The Role of Neutrophils in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc.*, 13 Suppl 4, 297-S304.
- 13: Medicinrådets anbefalinger vedrørende human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling til pasienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel. (2020)
- 14: Rahagh. F. F (2021). Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what's down the road? *Ther Adv Chronic Dis*, 12, 77–90.
- 15: Kliniske studier på Alfa-1: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alpha+1-Antitrypsin+Deficiency&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=m&age_v=&gndr=&type=&rslt=
- 16: LHL uttalelse landsmøte: <https://www.lhl.no/globalassets/brosjyrer/styringsdok/protokoll-landsmote-2021.pdf>
- 17: Nasjonal strategi for sjeldne sykdommer (2021): <https://www.regjeringen.no/contentassets/1bc4b02a80c04553ba6d95170aa0a272/no/pdfs/i-1209-b-strategi-for-sjeldne-diagnoser.pdf>

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

Personer med alvorlig Alfa-1 Antitrypsinmangel som har utviklet emfysem, uavhengig av FEV1 og genotype.

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

En tilsvarende vedlikeholdsbehandling, kalt Prolastina, markedsføres i Norge av legemiddelfirmaet Grifols. Som Respreeza tilbys den dessverre ikke på blå resept i Norge.

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

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

Pasienter som får vedlikeholdsbehandling, vil få erstattet manglende Alfa-1 antitrypsin i blodet. Dette vil hindre neutrofil elastase fra å ødelegge lungevevet og det vil bevare lungetetthet/bremse emfysemutviklingen. Det er per i dag ingen medisinsk behandling tilgjengelig for norske Alfa-1 pasienter som kan oppnå slike resultater. Lungetetthet og destruktive lungeprosesser relatert til Alfa-1 mangel kan måles ved lungetetthetsvurdering via CT-scan, biomarkører, lungefunksjonstester, eksaserbasjonshyppighet mm.

Vedlikeholdsbehandling vil bidra til at Alfa-1 pasienter får sterkt forøket livslengde og redusert sykdomsbyrde, slik at de kan stå lengre i arbeid og være en mindre økonomisk belastning for samfunn og helsevesen. Dette kan måles i kostnadsbesparelserapporter utarbeidet av samfunnsøkonomer.

Alfa-1 pasienter som mottar vedlikeholdsbehandling vil kunne bidra i frivillighet, delta i familieaktiviteter og sosiale relasjoner hvilket bidrar til å opprettholde en god livskvalitet. Dette kan måles via kvalitativ forskning.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Alle fire i arbeidsutvalget Interessegruppen LHL Alfa-1 er selv Alfa-1 pasienter og vil ha nytte av Respreeza. Kari D. Aasheim har på invitasjon fra Alfa-1 Danmark fortalt sin pasienthistorie på CSL Behring sin Nordiske samling i Stockholm 2022. Dette som privatperson for å sikre at pasientstemmen skal bli hørt hos legemiddelprodusenter. Oppdraget ble honorert med 5000 NOK. Arbeidsutvalget og Kari D. Aasheim understreker at vi ikke på noen måte er i et lojalitetsforhold overfor produsenter av vedlikeholdsterapi. Vi er, og vil til enhver tid være i dialog med andre legemiddelprodusenter som forsker frem bremsende og kurativ behandling for Alfa-1, for å sikre at norske Alfa-1 pasienter får tilgang til legemidler som kan gi normal livslengde og redusert sykdomsbyrde.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_099 Alfa1-antitrypsin (Respreeza) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Symptomatisk behandling i form av inhalerte bronkodilatorer, evt. kortikosteroider ved hyppige eksaserbasjoner/ eosinofili. LTOT (oksygenbehandling), evt. non-invasiv ventilasjonsstøtte (bipap) ved utvikling av respirasjonssvikt. Røykeslutt. Lungerehabilitering. Lungetransplantasjon. Komparator: Standard medikamentell behandling, helst inkl. O2, uten Respreeza.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk behov for metoder som virker sykdomsmodifiserende. Dette vil komme i tillegg til eksisterende behandling, ikke til erstatning, med mindre studier er designet annerledes. Dokumentasjonen (begrenset) hittil viser en moderat lungefunksjonsbesparende effekt. Meget høy pris i forhold til forventet helsegevinst foreløpig.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ca. 2000 personer i Norge
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Firma tilbyr pt. deltakelse i fase 4 studie med dette medikamentet i Norge for tiden (2022).

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssykehus	Lunge	Sverre Lehmann Lungespesialist, Avdelingsdirektør

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_099

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

På bakgrunn av at begge legemidlene med virkestoffet Alfa 1-antitrypsin brukes mot en tilstand som defineres som sjelden sykdom, legemidlene gis intravenøst og behandlingen startes og følges opp av spesialisthelsetjenesten, **oppfylles kriteriene for plassering av finansieringsansvar hos RHF-ene**. Virkestoffet hadde utgift på 1,1 mil og 2 pasienter på blåresept i 2021.

Saksnummer 152-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_100 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Revurdering av ID2018_093. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: firma/leverandør av lanadelumab (Takhzyro), Takeda Norge AS.
- I den opprinnelige metodevurderingen (ID2018_093) ble Takhzyro sammenlignet med dagens standardbehandling, C1-esteraseinhibitor (C1-INH).
- I oktober 2021 ble et nytt forebyggende behandling for arvet angioødem (HAE) besluttet innført i Norge; berotralstat (Orladeyo) ID2021_048. Berotralstat er også den eneste forebyggende behandlingen som tilbys i gjennom HAE anbudet (LIS 2099a), og er dermed et ny standardbehandling for langtidsprofylakse av HAE.
- Takeda ber om en ny kostnadseffektivitetsevaluering der Takhzyro sammenlignes mot den nye standardbehandlingen Orladeyo. Takhzyro fikk negativ beslutning om innføring i norsk klinisk praksis ved flere anledninger. Avslag var begrunnet med manglende evidens og for høy pris. Langtidseffekter og sikkerhet av både Takhzyro og Orladeyo har nå blitt kjent og publisert. En ny helseøkonomisk analyse vil dermed dekke det gapet man hadde når det gjelder evidens av relativ effekt av Takhzyro behandling.
- Det finnes ikke noen direkte sammenligninger mellom Takhzyro og Orladeyo. Likevel er studiene der effekten og sikkerheten av disse behandlingene var evaluert, av god kvalitet, er sammenlignbare både i forhold til studiedesignet og pasientpopulasjoner, og danner et godt evidensgrunnlag for etablering av størrelsen på relativ effekt gjennom indirekte sammenligninger. Dette danner også et godt grunnlag for kostnadseffektivitetsvurderingen.
- Takhzyro er en selvadministrert behandling på lik linje med Orladeyo.
- Det er estimert rundt 30 pasienter som vil ha behov for langtids forebyggende behandling i Norge.
- Budsjettkonsekvenser bør vurderes i lys av en helseøkonomisk evaluering og etablert relativ effekt.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV) (hele vurderingen vedlagt):

- Lanadelumab er, basert på metodevurdering (ID2018_093) med sammenligning mot C1-INH, besluttet ikke innført i Beslutningsforum 27.01.2020, 21.06.2021 og 25.10.2021. Begrunnelse: Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.
- Berotralstat (Orladeyo) er et tredje behandlingsalternativ som har kommet etter metodevurderingen av lanadelumab. Orladeyo er metodevurdert (ID2021_048) og besluttet innført 25.10.2021 med vilkår.
- Både lanadelumab og berotralstat er kallikreinhekkere og begge er studert i placebokontrollerte fase 3-studier. Lanadelumab administreres subkutan, mens berotralstat tas peroralt.
- Det finnes ikke direkte sammenlignende studier mellom lanadelumab og berotralstat, men ifølge Takeda er de kliniske studiene for henholdsvis lanadelumab og berotralstat sammenlignbare når det gjelder studiedesign og pasientpopulasjoner og kan danne et evidensgrunnlag for å etablere relativ effekt gjennom indirekte sammenligninger.
- SLV vurderer at berotralstat er relevant komparator i en eventuell ny

NYE METODER

metodevurdering av lanadelumab. Nye metoder bør vurdere om det er nødvendig å bestille en kostnad-nyttevurdering (løp C), basert på en indirekte sammenligning, eller om det er tilstrekkelig med en forenklet metodevurdering.

- SLV foreslår at det før bestilling avklares med norske klinikere om lanadelumab, for hovedparten av pasientene, vurderes å være tilstrekkelig lik berotralstat når det gjelder effekt og bivirkninger, slik at lanadelumab må ha sammenlignbare kostnader som berotralstat.

Innspill fra pasientorganisasjonen HAE Scandinavia (se vedlegg for hele innspillet)

- Det finnes kun ett forebyggende alternativ som er med i anbudsordningen per i dag. Da pasientgruppen med HAE er svært sammensatt og ulikt rammet er det ikke alle som har tilfredsstillende effekt av dette medikamentet. Pasientgruppen trenger individuelt tilpasset behandlingsmulighet og flere alternativer å velge blant.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- **Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.**
-
- **Helse Nord RHF: Ingen innspill.**
-
- **Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.**
-
- **Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.**

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2018.

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	Lidziya V. Ulvenes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lidziya.ulvenes@takeda.com
Dato for innsending av forslag	09.06.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Takhzyro (lanadelumab) for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lanadelumab er indisert til langtidsprofylakse av arvet angioødem, og er selvadministrerende medisin gjennom en subkutan injeksjon.

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

I den opprinnelige metodevurderingen av Takhzyro (ID2018_093) konkluderte Legemiddelverket med at sammenlignet med datidens standardbehandling C1-INH, Takhzyro kunne ha **klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab**, selv om det ikke var mulig å etablere størrelsen på relativ effekt grunnet blant annet forskjeller i studiedesignet og kun 11 pasienter i C1-INH studien.

In Oktober 2021 ble et nytt forebyggende behandling for HAE besluttet innført i Norge – Orladeyo (ID2021_048). Orladeyo er også den eneste forebyggende behandlingen som tilbys i Norsk spesialisthelsetjeneste gjennom HAE anbudet (LIS 2099a), og er dermed et nytt standardbehandling for langtidsprofylakse av HAE. Per i dag får rundt 30 pasienter langtidsforebyggende behandling med Orladeyo.

Effekt og sikkerhet av Orladeyo var evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie (APeX-2), og langtidsdata foreligger. På samme måte har Takhzyro publisert langtidsdata der effekt og sikkerhet var opprettholdt gjennom 96 uker. Kliniske studier av Takhzyro og Orladeyo er sammenlignbare både ift studiedesign og pasientpopulasjonen.

Gitt den nye tilkomne evidensen og en ny etablert forebyggende behandling, ber Takeda om en ny kostnadseffektivitetsevalueringen der Takhzyro sammenlignes mot den nye standardbehandlingen - Orladeyo. Denne evalueringen vil dekke evidensgapet som har vært på dette området.

HAE er en sjeldent sykdom med stor variasjon i symptomer og anfall. Det er avgjørende at Norske HAE pasienter får en behandling tilpasset deres individuelt sykdomsbilde og er likeverdig med behandlingstilbudet til HAE pasienter i andre Nordiske land.

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.*

Patient: HAE er en meget sjelden tilstand. Det er i dag diagnostisert om lag 130 personer med HAE i Norge. Median alder ved debut er anslått å være rundt 25 år. Et mindre antall av pasienter har hyppige hevelser, og kan dermed være aktuelle for forebyggende behandling. Det anslås at rundt 30 pasienter i Norge ville være aktuelle for langtidsforebyggende behandling.

Intervetion: Takhzyro er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Rundt 30 pasienter vil ha behov for denne behandlingen. Takhzyro administreres som injeksjon hjemme hver 14 dag. Ved en god effekt kan intervallet økes.

Komparator: Orladeyo er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Orladeyo er en tablett som tas daglig.

Outcome: Det finnes ikke noen direkte sammenligninger mellom Takhzyro og Orladeyo. Likevel er studiene der effekten og sikkerheten av disse behandlingene var evaluert, av god kvalitet, er sammenlignbare både i forhold til studiedesignet og pasientpopulasjoner, og danner et godt evidensgrunnlag for etablering av størrelsen på relativ effekt gjennom indirekte sammenligninger. Dette danner også et godt grunnlag for kostnadseffektivitetsvurderingen. Endepunkter som var rapportert i begge studier er:

- HAE attack rate at 28 days
- ≥90% Reductions in the number of monthly HAE attacks

*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?)

For pasienter med hyppige hevelser kan det være aktuelt å gi fast, forebyggende behandling. Dette reduserer anfallshyppigheten hos de aller fleste, og enkelte pasienter kan bli helt anfallsfrie under behandlingen. Hevelser kan imidlertid likevel oppstå, slik at det er viktig at man har anfallsmedisin tilgjengelig selv om man bruker langtidsforebygging.

Orladeyo er den eneste forebyggende behandlingen som er inkludert i LIS 2099a anbudet som startet 01.04.2022 og vil være til 30.03.2023.

Berotrastat (Orladeyo) ble innført Desember 2021 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, med tilbakevendende alvorlige anfall av arvet angioødem (HAE), som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med annen forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivaretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling. Pasienten skal ha minst 1 alvorlig anfall per uke ved oppstart av behandlingen og antall anfall skal reduseres med minimum 50 % ila 3 måneder.

Regelmessig tilførsel av C1-INH-konsentrat (Berinert/Cinryze/Ruconest) 1-3 ganger i uken kan ha svært god forebyggende effekt. Ulempen er at det må gis intravenøst, og at det krever grundig opplæring og trening for å selv kunne gjennomføre behandlingen.

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 <u>ikke</u> 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:

Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for HAE, kun europeiske retningslinjer som ble oppdatert i 2021. Takhzyro er en av behandlingene som anbefales for langtidsprofylakse: *“Taken together, this guideline recommends any of the three medications for the first-line long-term prophylactic treatment of patients with HAE-1/2, ie, plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotralstat, based on the results of randomized controlled clinical trials.»*

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>

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

HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon, og mortaliteten hos udiagnostiserte/ubehandlede pasienter kan være 30 %. I tillegg vil pasienter som ikke får adekvat behandling for sykdommen ha svært nedsatt livskvalitet på grunn av smertefulle anfall, hyppige sykehusinnleggelser og angst for livstruende anfall.

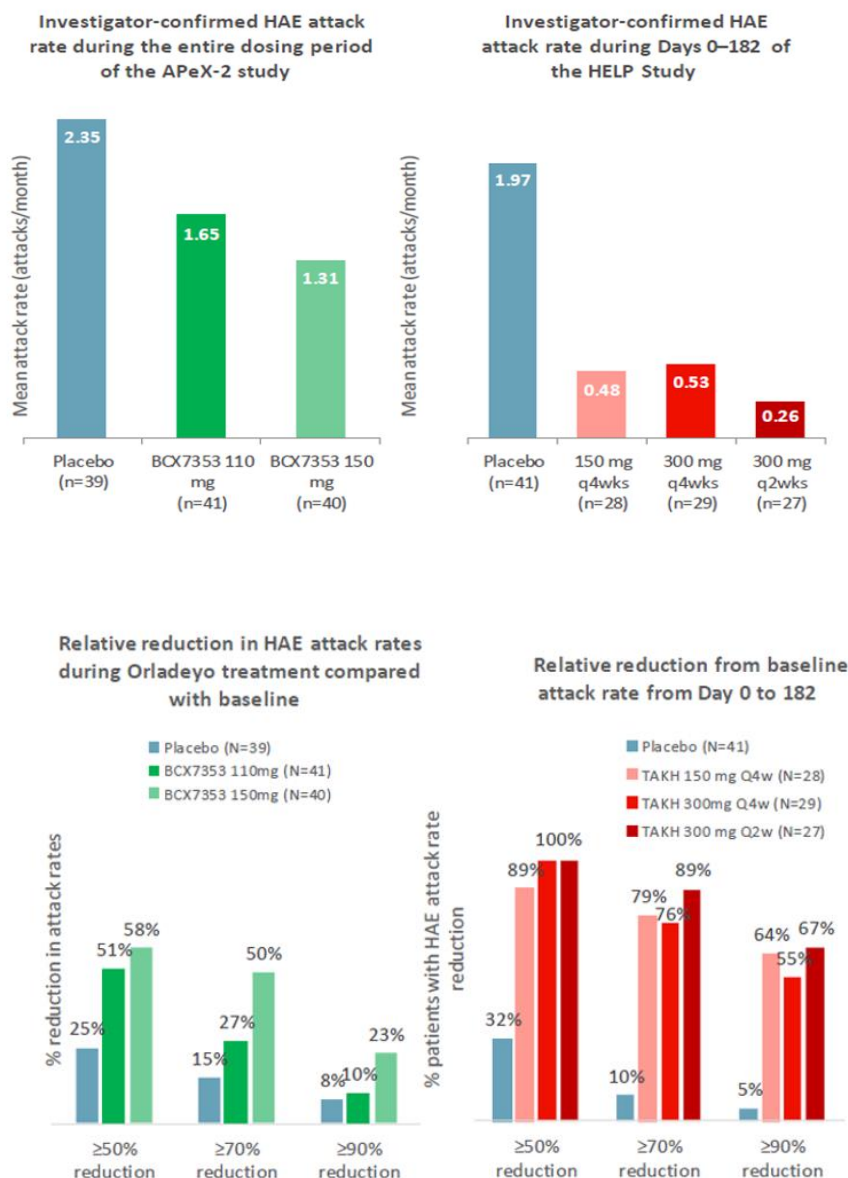
Forventet effekt

HELP: Takhzyro demonstrerte en signifikant reduksjon i månedlig anfallsrate ved uke 26 (gjennomsnittlig attackrate per måned 0.26 vs 1.97 Takhzyro vs placebo (justert $P < .001$)). Alle pasienter (100%) oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 67% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

HELP OLE studie: gjennomsnittlig attackrate per måned var redusert med 87.4% sammenlignet med baseline i uke 96. Majoriteten (96.6%) oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 75.5% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

APEX-2: Orladeyo demonstrerte en signifikant reduksjon i månedlig anfallsrate ved uke 28 (gjennomsnittlig attackrate per måned 1.31 vs 2.35 Orladeyo vs placebo (justert $P < .001$)). 58 % av pasienter oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 23% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

APEX langtidsdata: gjennomsnittlig attackrate per måned var redusert til 0.8 sammenlignet med baseline i uke 96.



Sikkerhet og bivirkninger

Sikkerhet av Takhzyro er god, og forekomst av bivirkninger var sammenlignbar med placebo. Sikkerhetsprofilen er sammenlignbar med Orladeyo.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er estimert rundt 30 pasienter som vil ha behov for langtids forebyggende behandling i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Takhzyro er en selvadministrert behandling på lik linje med Orladeyo. Budsjettkonsekvenser bør vurderes i lys av en helseøkonomisk evaluering og etablert relativ effekt.

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

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;320(20):2108-2121.

Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. Allergy. 2021. Online ahead of print.

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):164-172 e169.

Wedner HJ, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of berotralstat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2305-2314 e2304.

Farkas H, Stobiecki M, Peter J, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: the open-label APeX-S study. Clin Transl Allergy. 2021;11(4):e12035.

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

Takeda Norge AS

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

MT var utstedt i 2018.

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

Takhzyro fikk negativ beslutning om innføring i Norsk klinisk praksis ved flere anledninger. Avslag var begrunnet med manglende evidens og for høy pris. I dag har det kommet en ny standardbehandling. Langtidseffekter og sikkerhet av både Takhzyro og Orladeyo har nå blitt kjent og publisert. En ny helseøkonomisk analyse vil dermed dekke det gapet man hadde når det gjelder evidens av relativ effekt av Takhzyro behandling. En ny metodevurdering vil gi grunnlaget for en beslutning som baserer seg på de tre prioriteringskriteriene fastsatt av Stortinget og gi et godt grunnlag for en faglig forankret beslutning.

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.)

Takeda Norge AS er markedsføringsinnehaver av Takhzyro.



Bestilling nr: ID2022_100

Tittel på bestillingen:

Lanadelumab (Takhzyro) – Revurdering. Behandling av arvet angioødem.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Lanadelumab har markedsføringstillatelse (MT) til rutinemessig forebygging av residiverende anfall av arvet angioødem (HAE) hos pasienter ≥ 12 år. HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom karakterisert av episodiske anfall med ødem i hud og slimhinner.

Lanadelumab er tidligere metodevurdert (ID2018_093). I denne metodevurderingen ble lanadelumab sammenlignet med C1-esteraseinhibitor (C1-INH) hos HAE-pasienter med et høyt forbruk av C1-INH som langtidsforebyggende behandling. Lanadelumab er besluttet ikke innført i Beslutningsforum 27-01-2020, 21-06-2021 og 25-10-2021: *Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.*

Berotrastat (Orladeyo) er et tredje behandlingsalternativ som har kommet etter metodevurderingen av lanadelumab. Berotrastat er metodevurdert og besluttet innført 25-10-2021 i Beslutningsforum, med vilkår (ID2021_048):

1. Berotrastat (Orladeyo) innføres til forebygging av angioødemangfall hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, med tilbakevendende alvorlige anfall av arvet angioødem (HAE), som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med annen forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivaretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling.
2. Følgende vilkår gjelder:
 - Pasienten skal ha minst 1 alvorlig anfall per uke ved oppstart
 - Behandlingen skal evalueres etter 3 måneder, og avsluttes dersom antall anfall ikke er redusert med 50 %.

Både lanadelumab og berotrastat er kallikreinhemmere. Begge er studert i placebokontrollerte fase 3-studier. Lanadelumab administreres subkutan, mens berotrastat tas peroralt.

Det finnes LIS-anbefaling for legemidler til HAE fra Sykehusinnkjøp HF, LIS¹. Til forebyggende behandling er berotrastat (Orladeyo) med i gjeldende anbefalinger som varer fram til 30-03-2023. Det ble ikke inngitt tilbud på Cinryze (C1-INH). Cinryze er etablert behandling, men bør ikke forskrives til nye pasienter i gjeldende avtaleperiode siden RHF-ene ikke har avtale på denne. Forebyggende behandling med Berinert (C1-INH, subkutan injeksjon) er ikke inkludert i anbefalingene, ettersom denne ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum 30-08-2021.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

177 375,30 NOK per ferdigfylt sprøyte (300 mg).

¹ LIS-anbud: [HAE.pdf \(sykehusinnkjop.no\)](https://www.sykhusinnkjop.no/HAE.pdf)



Anbefalt startdose er 300 mg hver 2. uke. Hos pasienter som ved behandling har vært stabile uten anfall, kan dosereduksjon til 300 mg hver 4. uke vurderes, særlig ved lav kroppsvekt.

Med maksimalpris tilsvarer dette en årskostnad per pasient på 4,6 millioner NOK ved dosering hver 2. uke og 2,3 millioner NOK ved dosering hver 4. uke.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT 22-11-2018. Markedsført i Norge fra 01-12-2020

Leveringstid:**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:**Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller er leverandør av lanadelumab, Takeda Norge AS. Takeda ber om en ny kostnadseffektivitetsevaluering der lanadelumab sammenlignes med berotralstat. Det finnes ikke direkte sammenlignende studier mellom lanadelumab og berotralstat, men ifølge Takeda er de kliniske studiene for hhv. lanadelumab og berotralstat sammenlignbare når det gjelder studiedesign og pasientpopulasjoner og kan danne et evidensgrunnlag for å etablere relativ effekt gjennom indirekte sammenligninger.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at berotralstat er relevant komparator i en eventuell ny metodevurdering av lanadelumab.

Nye metoder bør vurdere om det er nødvendig å bestille en kostnad-nyttevurdering (løp C), basert på en indirekte sammenligning, eller om det er tilstrekkelig med en forenklet metodevurdering. Både lanadelumab og berotralstat er kallikreinhemmere, og administreres hhv. subkutan og peroralt. Legemiddelverket foreslår at det før bestilling avklares med norske klinikere om lanadelumab, for hovedparten av pasientene, vurderes å være tilstrekkelig lik berotralstat når det gjelder effekt og bivirkninger, slik at lanadelumab må ha sammenlignbare kostnader som berotralstat.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_100
Metodens tittel:	Lanadelumab (Takhzyro) - Revurdering Behandling av arvet arvefølsom angioødem

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Henrik B. Boysen, formann Trine Dahl-Johansen, styremedlem Norge Ann Helen Hellevik, styremedlem Norge
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	HAE Scandinavia
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	hbb@haescan.org / +45 31 591 591 tdj@haescan.org / 957 95 908 ahh@haescan.org / 909 79 089

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det bekymrer oss i HAE Scandinavia veldig at det per i dag ikke finnes mer enn ett preparat tilgjengelig for forebyggende behandling av arvet arvefølsom angioødem (HAE) i Norge, nemlig berotralstat (Orladeyo). Dette til tross for at det dessverre ikke finnes en «one size fits all»-løsning på dette sykdomsområdet. Et standardvalg og en standarddose av et legemiddel er korrekt kun hos en standardpasient, noe HAE-pasienter definitivt ikke er. HAE-pasientene lever med en diagnose som potensielt kan være livstruende om den ikke blir behandlet godt. Ser man på Danmark, Sverige og Tyskland, har alle disse landene også valgt å tilby de to andre moderne forebyggende HAE-behandlingene: Lanadelumab (Takhzyro) og C1-inhibitor konsentrat (Berinert s.c. 2000/3000). Disse to er godkjent for bruk i Norge, men tilbys ikke per i

dag på grunn av pris, til tross for at Sykehusinnkjøp er tilbudt større rabatter på en av dem enn i noe annet land i Europa.

Vi er kjent med at lanadelumab (Takhzyro) i løpet av de siste fire årene gjentatte ganger har blitt avvist av Beslutningsforum. Vi finner det ganske enkelt uansvarlig og direkte farlig for norske HAE-pasienter at nye behandlingsmuligheter ikke tilbys i et av verdens rikeste land, når det dreier seg om en pasientgruppe med en sjelden diagnose som er rammet av stor sykdomsalvorlighet.

For denne pasientgruppen er det viktig å redusere anfallsfrekvensen markant – og aller helst oppnå symptomfrihet. Dette vil være mulig å oppnå med nye forebyggende behandlingsmetoder. HAE Scandinavia opplever at pasienter som starter med forebyggende behandling blir tryggere, de føler frihet, begynner å arbeide igjen, fortsetter/tar opp studier, skaffer seg familie og rapporterer om økt livskvalitet. Antallet sykedager, sykehusinnleggelser og akutttransporter til sykehus blir minimert.

Samtidig vil alle pasientene ha behov for å ha tilgjengelig akutt medisinsk behandling, da anfall kan komme uten forvarsel, og de bør behandles så tidlig som mulig. Dette vil også gjelde de som kun har sporadiske anfall. Anbefalingene fra HAE-spesialistene i Norge er at alle HAE-pasienter skal ha en akuttmedisinsk plan med nødvendig medisin tilgjengelig til enhver tid, i tillegg til eventuell forebyggende behandling.

Likevel vet vi at det er svært individuelt hva som dekker behandlingsbehovet til den enkelte pasient. Medisineringen av denne pasientgruppen kan være utfordrende, da anfallene opptrer svært ulikt fra person til person, også innad i samme familie med samme type HAE. Det er derfor viktig at det finnes tilgjengelig ulike typer HAE-behandlinger, da ikke alle har lik effekt av samme medikamentell behandling. Behovet for flere alternativer er derfor essensielt for at det skal oppnås nedgang i anfallsfrekvens hos hele pasientgruppen. Slik det er per i dag frarøves HAE-pasientene muligheten til individuell vurdering og individuelt tilpasset behandling, da det kun finnes ett alternativ som Beslutningsforum har godkjent for langtidsforebyggende behandling.

Til tross for at det finnes andre HAE-medisiner, de fleste kun godkjent til akutt behandling, er det viktig å påpeke at det er store mangler i behandlingen av HAE-pasienter, blant annet fordi det også er en relativt høy byrde forbundet med noen av de eksisterende, eldre behandlingsmetodene. Det er ikke alle som klarer å administrere behandling intravenøst, og i disse tilfellene må pasientene i hyppig kontakt med helsevesenet for å få hjelp til medisinerings. Dette pålegger samfunnet en økt kostnad, i tillegg til at det er en belastning i pasientens hverdagsliv og livsutfoldelse. Vi ser av erfaring fra behandling av pasienter i Danmark og Sverige at muligheten for subkutane behandlingsalternativer gir en klar forbedring i kontrollen av egen diagnose, og reduserer frekvensen av sykefravær og akutte sykehusbesøk.

Samlet sett er den norske pasientgruppen liten, og for oss i HAE Scandinavia er det viktig at pasientene har valgmuligheter når det gjelder medisinsk behandling, slik at de sammen med egen legespesialist kan finne den behandlingskombinasjonen som er best egnet til den enkelte. Man vet aldri når det neste HAE-anfallet kan komme, eller hvor det dukker opp. Om det fore eksempel skulle være et larynxødem kan det gi fatale følger. Det er derfor svært viktig at denne pasientgruppen har tilgang til flere forebyggende og akutte behandlingsmetoder, slik at behandlingen kan tilpasses den enkeltes livssituasjon.

På vegne av styret i HAE Scandinavia,

Henrik Balle Boysen, formann

Trine Dahl-Johansen, styremedlem for Norge

Ann Helen Hellevik, styremedlem for Norge

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Den er godkjent for bruk i Norge, men pasientene må i så fall ta kostanden selv, da den ikke har Ok fra Beslutningsforum.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: SLV gjennomførte hurtig metodevurdering, ferdigstilt 03.01.2020

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hvor mange som eventuelt betaler for behandlingen selv vet vi ikke.

Beskriv kortfattet: Rutinemessig forebygging av residiverende anfall av den sjeldne diagnosen hereditært angioødem (HAE) hos pasienter ≥ 12 år.

Beskriv kortfattet: Det finnes kun ett forebyggende alternativ som er med i anbudsordningen per i dag. Da pasientgruppen med HAE er svært sammensatt og ulikt rammet er det ikke alle som har tilfredsstillende effekt av dette medikamentet. Pasientgruppen trenger individuelt tilpasset behandlingsmulighet og flere alternativer å velge blant. Se også mer informasjon under innspill i punkt 3

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

Vi ser av erfaring fra behandling av pasienter i Danmark og Sverige at muligheten for subkutane behandlingsalternativer gir en klar forbedring i kontrollen av egen diagnose, og reduserer frekvensen av sykefravær og akutte sykehusbesøk. Se også innspill under punkt 3. Legemiddelverket skriver i sin hurtige metodevurdering at på grunn av effektdataene fra primærstudiet, fordeler ved subkutan administrasjon og lengre administrasjonsintervall at pasientene vil ha nytte av behandlingen. Se også mer informasjon under innspill i punkt 3

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

HAE Scandinavia har fått midler til ulike prosjekter fra leverandøren Takeda, noe vi også har fått fra alle de andre leverandørene av HAE-medisiner godkjent i Norge. Midlene er kun prosjektbasert og tidsbegrenset, og er ikke på noen måte knyttet til bindinger eller forventninger om omtale eller promotering av produkter. Vi har ingen økonomiske interesser knyttet til godkjenning og salg av dette produktet. Vi følger de etiske reglene utarbeidet av legemiddelindustrien og pasientorganisasjonene.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: Lanadelumab s.c injeksjon (Takhzyro) som forebyggende behandling av arvet angioødem (HAE)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	HAE pasienter bruker medisin til akuttbehandling og til forebyggende behandling. I henhold til LIS-anbefalinger er bare Berotralstat tabletter (Orladeyo) godkjent til forebyggende behandling av angioødem-anfallene. Orladeyo ble godkjent i Beslutningsform i oktober 2021 (ID2021-048). Før Orladeyo ble godkjent, ble Berintert intravenøst benyttet som forebyggende behandling. Denne har ikke den formelle godkjenningen til langtidsforebygging. Orladeyo bør være komparator i en eventuell metodevurdering.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk behov for metoden. Det bør finnes mer enn én forebyggende behandlingsmulighet av angioødem-anfall. Pasienter som ikke har ønsket effekt av det ene medikamentet eller som ikke kan bruke det ene medikamentet av andre årsaker bør kunne tilbys annen forebyggende behandling. Behandling med Lanadelumab vil komme i stedet for behandling med Orladeyo. Den foreslåtte metoden vil ha en stor rolle siden dagens behandlingsmulighet ikke har effekt hos alle pasienter.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Prevalens av HAE er ca 1/60 000. Dvs at det er ca 100 pasienter med denne tilstanden i Norge. Per i dag fyller ikke alle pasientene

	kriteriene for oppstart av forebyggende behandling
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus 11.09.2022	Hudavdelingen	Seksjonsoverlege Lene Frøyen Sandvik

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_100

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 153-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_101 Pretomanid (Dovprela) i medikamentelt i behandlingsregime ved multi-resistent tuberkulose (MDR-TB) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Spesialisthelsetjenesten ved infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo
- Universitetssykehus (OUS), Ullevål
- WHO publiserte 22.05.22 «Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis» som varsler et paradigmeskifte i multi-resistent tuberkulose (MDR-TB)-behandlingen basert på tre randomisert-kontrollerte studier. Studiene viser bedre behandlingsresultater med et 6 måneders peroralt regime som inkluderer pretomanid i basis-regimet, enn nåværende standardregime som ikke inkluderer pretomanid og varer i 12-18 måneder.
- Metoden gir bedre pasientbehandling. Sannsynlig med bedre behandlingsresultater med hensyn til balanse effekt og bivirkninger. Mindre morbiditet/funksjonsnedsettelse hos pasientene.
- Nåværende MDR-TB behandlingsregime er langvarig, i praksis 12-18 måneder, og innebærer betydelige bivirkninger/morbiditet for pasientene. Et kortere regime vil i stor grad redusere varighet av plager under «kur» og risiko for langvarige plager som polyneuropati.
- Antallet MDR-TB pasienter per år er lite i Norge, men har økt noe siste par år og kan forventes å øke ytterligere som konsekvens av flyktningestrøm fra Ukraina der ca 25% av alle tuberkulose tilfeller er MDR-TB. Anslag basert på siste 2 år er 10-15 pasienter årlig.
- Forslaget er sendt i den hensikt å forberede landene på rask endring i sine MDR-TB-behandlingsprogrammer og Norge har forpliktet seg til å følge disse.

Kommentar fra sekretariatet

- Statens legemiddelverk (SLV) har ikke utarbeidet en egnethetsvurdering med ref. til finansieringsansvaret.

Innspill fra FHI (hele notatet, med et tilhørende vedlegg, er vedlagt)

-Faggruppen for multiresistent tuberkulose er informert om forslaget fra OUS om pretomanid og skal over sommeren (dato ikke bestemt enda, trolig i september) diskutere eventuelle endring av nasjonale anbefalinger for behandling av MDR-TB på bakgrunn av WHO's nye anbefalinger.

–Forslaget fra OUS peker på at det nye regimet er dyrere i medikamentpris men sparer kostnader ved å forkorte behandlingen fra 12-18 måneder til 6 måneder.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratet utarbeider ingen nasjonale faglige retningslinjer på tuberkulose.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene. Pretomanid er et legemiddel som gis ved multi-resistent tuberkulose og pasientene følges tett opp av sykehusleger. Det er ikke markedsført i Norge og har ingen utgifter på blå resept. Det fyller kriteriene for finansieringsansvar hos RHF-ene, men ingen andre legemidler til behandling av tuberkulose er plassert der selv om behandlingen startes opp og følges opp av spesialisthelsetjenesten. Tuberkulose defineres som allmennfarlig smittsom sykdom og behandlingen finansieres i dag både i blåreseptordningen (§ 4, ikke krav til metodevurdering) og av sykehusene.

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	Synne Jenum ¹
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	¹ Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	synjen@ous-hf.no/92249736
Dato for innsending av forslag	09.06.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Pretomanid inkluderes i basisregimet ved behandling av multiresistent tuberkulose (MDR-TB)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

WHO publiserte 22.05.22 «Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis» som varsler et paradigmeskifte i MDR-TB behandlingen basert på 3 randomisert-kontrollerte studier, hhv NeXT trial, TB-PRACTECAL og Nix/ZeNix. Studiene viser bedre behandlingsresultater med et 6 måneders peroralt regime som inkluderer pretomanid i basis-regimet, enn nåværende standard regime som ikke inkluderer pretomanid og varer i 12-18 måneder. Varselet er sendt i den hensikt å forberede landene rask endring i sine MDR-TB behandlingsprogrammer og Norge har forpliktet seg til å følge disse.

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

Bedre pasientbehandling. Sannsynlig med bedre behandlingsresultater mht balanse effekt og bivirkninger. Mindre morbiditet/funksjonsnedsettelse hos pasientene.

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

P: Behandlingseffekt og varighet av potensielt smittefarlig sykdom som er utfordrende å behandle.

I: Medikamenter til denne gruppen gis allerede. Metoden innebærer innspill til endret basisregime basert på varslede WHO endringer i behandlingsanbefalinger.

C: Sammenlikning med eksisterende MDR-TB regime redegjøres for i WHO publikasjon (lenke nedenfor)

O: Behandlingseffekt og bivirkninger av metoden er vurdert (lenke nedenfor). Ved evt innføring av metoden er melding av behandlingseffekt til fhi lovfestet for all tuberkulose. Resultatdata vil være oversiktelige og nasjonalt tilgjengelig. Bivirkninger og yrkesaktivitet registreres pt som del av individuelle pasientforløp. Erfaringer

*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?)

Nåværende MDR-TB behandlingsregime er langvarig, i praksis 12-18 måneder, og innebærer betydelige bivirkninger/morbiditet for pasientene. Bivirkningene gir behov for tett oppfølging, reinnleggelser for regimejusteringer, og gir ofte langvarige plager/uførhet som benmargstoksisitet og nevropathi, kvalme, arthralgier/muskelsmerter, psykiske plager. Pasientene er ofte unge. Bivirkningene truer ofte etterlevelse, som igjen gir risiko for drop-out, dårlig sykdomskontroll og med mulig konsekvens for smitte i samfunnet.

Et kortere regime vil i stor grad redusere varighet av plager under «kur» og risiko for langvarige plager som polyneuropati. Dette er av stor betydning for den enkeltes livsutfoldelse/arbeidsførhet og etterlevelse. Unntaksvis kan det ved den nye metoden vurderes å forlenge behandling utover 6 mndr ved utbredt sykdom, dårlig behandlingsrespons (mikrobiologiske, kliniske og biokjemiske parametre) og der «hjørnesteinsmedikamentene» bedakvilin, pretomanid, linezolid og kinolon må seponeres pga toxisitet, bivirkninger og/eller resistens.

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 sammenlikning 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:

Foruten kortere behandlingstid, innebærer metoden i seg selv ingen stor endring i praksis, da det gjelder introduksjon av nytt legemiddel til pasienter som allerede får legemidler pga MDR-TB.

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:

Fhi har utarbeidet en TB veileder. Her er MDR-TB kun nevnt meget kort med referanse til WHO guidelines. Tidligere nevnte MDR-TB gruppe diskuterer løpende hvorvidt behandling og medikamentell forebygging av MDR-TB skal omtales der. Med økende forekomst, jo større aktualitet har en slik endring.

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?)

Spesialisthelsetjenesten, Infeksjonsmedisin. Kommunehelsetjenesten har ansvar for direkte observert terapi (DOT) hos tuberkulosepasienter utenfor sykehus. De vil se endring i medikamentene pasienten for foreskrevet. Perioden med DOT forkortes.

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

Ubehandlet er dødeligheten ved smittsom lungetuberkulose 50%. Globalt er suksessraten ved MDR-TB behandling slik den er definert av WHO rundt 60%

Forventet effekt

Større eller sammenliknbar behandlingseffekt sammenliknet med nåværende MDR-TB behandling.

Sikkerhet og bivirkninger

Redusert bivirkningsprofil, særlig fordi varigheten blir adskillig kortere, som ref tidligere argumentasjon er et poeng i seg selv.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antallet MDR-TB pasienter per år er lite i Norge, men har økt noe siste par år og kan forventes å øke ytterligere som konsekvens av flyktningestrøm fra Ukraina der ca 25% av alle tuberkulose tilfeller er MDR-TB. Anslag basert på siste 2 år 10-15 pas årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økte medikamentkostnader første 6 mndr, men markant kortere behandlings- og oppfølgingstid som gir redusert personellbruk og innleggelsesdøgn, og totalt sett antas reduserte kostnader.

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

WHO publikasjon ny metode: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2> Denne referansen inneholder referanser til nevnte kliniske randomisert-kontrollerte studier.

EMA godkjenning 31.07.21

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

Pretomanid tbl à 200 mg (Dovprela®). Dosering 1 tbl daglig. Pakker på 28 tabletter. NOK 44 000 per pakke, dvs ca NOK 260 000 for 6 mndrs behandling.

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

EMA godkjenning 31.07.21.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk#authorisation-details-section>

Autorisasjon til markedsføring: Mylan Ireland Limited

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

Infeksjonsavdelingen ved Oslo Universitetssykehus Ullevål har regionansvar for behandling av MDR-TB pasienter. Et «kjernekollegium» behandler MDR-TB pasientene hhv Mogens Jensenius, Vidar Ormaasen og Synne Jenum. Mogens Jensenius og Synne Jenum sitter begge i den nasjonale MDR-TB komiteen som styres fra Folkehelseinstituttet. Et samlet kollegium står bak søknaden til Nye Metoder.

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.)

Søker erklærer herved ingen interessekonflikter.



Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	FHI /v Marit Austeng
Dato:	290822

ID2022_101 Pretomanid (Dovprela)

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemidlet i ID2022_101 Pretomanid (Dovprela) i medikamentelt i behandlingsregime ved multi-resistent tuberkulose. FHI og H dir ble i e-post a 24.juni 2022 forespurt om en uttalelse til innkommet forslag angående roller og ansvarsfordeling rundt retningslinjearbeid og finansiering av behandlingen.

Bakgrunn for saken

I FHI ble forespørselen videresendt til Einar Heldal, dr. med, overlege ved avdeling Luft-, blod- og seksuell smitte, som leverte et utfyllende svar med støtte fra kollega Trude Arnesen ved samme avdeling.

Informasjon til Bestillerforum for nye metoder

Viser til utfyllende svar fra Einar Heldal i vedlegg 1. Heldal har beskrevet forhold rundt organisering, roller og ansvarsfordeling ved retningslinjearbeid og finansiering. Angående intern behandling i FHI av legemiddelet Pretomanid i behandling av TB skriver han følgende:

«Faggruppen for multiresistent tuberkulose er informert om søknaden fra OUS om Pretomanid og skal over sommeren (dato ikke bestemt enda, trolig i september) diskutere evt endring av nasjonale anbefalinger for behandling av MDR-TB på bakgrunn av WHO's nye anbefalinger. Søknaden fra OUS peker på at det nye regimet er dyrere i medikamentpris men sparer kostnader ved å forkorte behandlingen fra 12-18 måneder til 6 måneder».

Vedlegg 1 – Pretomanid

1.7.2022 Noen punkter om finansiering og retningslinjer ved behandling av tuberkulose

Finansiering: det er vel de regionale helseforetakene som skal betale for tuberkulosemedikamenter.

- ifølge Tuberkuloseforskriften pgr 4-9 har det regionale helseforetaket plikt til å dekke alle utgifter knyttet til gjennomføringen av tiltak i tuberkulosekontrollprogrammet som utføres av spesialisthelsetjenesten i eller utenfor helseforetak mens kommunen har plikt til å dekke alle utgifter utføres av kommunehelsetjenestens ulike ledd.
- fra pgr 3-3: Oppdages det ved tuberkuloseundersøkelse symptomer eller tegn som kan bety at en person har tuberkuløs sykdom, skal vedkommende henvises til barneavdeling, lungemedisinsk eller infeksjonsmedisinsk poliklinikk for nærmere vurdering og supplerende undersøkelser. Spesialist i lungemedisin, infeksjonsmedisin eller barnesykdommer har ansvar for igangsetting av behandling og valg av behandlingsregime. Behandlingen skal skje i samsvar med gjeldende anbefalinger for tuberkulosekontroll, herunder direkte observert behandling. Pasienter med multiresistent tuberkulose skal behandles ved det helseforetak som er utpekt av det regionale helseforetaket.
- Ifølge blåreseptforskriften pgr 4 pkt 2 skal legemidler som inneholder rifampicin og isoniazid, kun distribueres fra sykehusapotek. Det ser ut til å være almen forståelse at dette skal gjelde alle tuberkulosemedikamenter.

Retningslinjer for behandling av tuberkulose: dette er litt uklart, men FHI's rådgivende Nasjonale tuberkulosekomite og Faggruppen for multiresistent tuberkulose bør ha en sentral rolle:

- FHI (Trude Arnesen) stilte i 2018 spørsmål til Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten om hvem som har ansvar for retningslinjer for behandling av tuberkulose. Ifølge tuberkuloseforskriften pgr 4-5 utgir FHI faglige anbefalinger («Tuberkuloseveilederen») etter Tuberkuloseforskriften. Til å hjelpe oss å kvalitetssikre dette kapittelet om behandling har vi en nasjonal tuberkulosekomite med representanter for alle involverte spesialistgrupper, og en egen faggruppe for MDR TB, men vi har ikke selv infeksjonsmedisinsk, lungemedisinsk og pediatriisk kompetanse i avdelingen som har redaksjonsansvar for TB-veilederen. Derfor tror vi at det ville være ryddigere om de konkrete råd for dosering av antibiotika for tuberkulose – som for andre sykdommer- ligger i antibiotikaveilederen i spesialisthelsetjenesten, så kan heller vi lenke til denne fra TB-veilederen. Samtidig tror vi det er lurt å bygge på de strukturene som er bygget opp og ikke lage parallelle systemer. For eksempel kunne vi foreslå at representantene for de aktuelle spesialistgruppene i TB komiteen også er representert i arbeidsgruppene for de aktuelle kapitlene, eller på annen måte sikre oss at kontakten opprettholdes og at allerede velfungerende ordninger ikke undergraves.
- Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten svarte at det er Helsedirektoratet som har ansvar for retningslinjen, herunder revisjon og oppdateringer. Det var da (2018) i gang et forprosjekt som forhåpentligvis ville føre fram til at Helsedirektoratet bestemmer seg for revisjon, og at den skulle komme i gang 1. januar 2019. «I utgangspunktet høres det fornuftig ut å ta tuberkulosebehandling inn i antibiotikaretningslinjen, men det vil være avhengig av omfang og detaljeringsgrad. Hovedmålgruppen for retningslinjen er behandling av akutte infeksjoner i sykehus, mens en ikke kan gå helt i detalj i behandlingen av sykdommer der spesialister vil være tungt involvert, slik som f.eks. endokarditt (alle mulig agens og kunstig/nativ klaff) og proteseinfeksjoner. Således tenker jeg at primærregimene for behandling av tuberkulose kan være aktuelle å inkludere, mens behandling av multiresistent tuberkulose der en skal videre på 2. og 3. linje medikamenter er utenfor omfanget en tar sikte på. Vi tar innspillet med oss i arbeidsgruppen (...)».

- For ikke-resistent TB har det vært global enighet om behandlingsregimet (rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid i to måneder, fulgt av rifampicin og isoniazid i 4 måneder). WHO har imidlertid informert at det snart vil komme nye anbefalinger om et alternativt 4-måneders regime (inkludert moxifloxacin som nå brukes til multiresistent TB) som TB-komiteen må ta stilling til.
- For multiresistent tuberkulose har kommet flere endringer i internasjonale anbefalinger (bl.a. fra WHO) de siste årene ettersom nye forskningsresultater og medikamenter har blitt tilgjengelige. Det siste medikamentet er pretomanid.
- FHI opprettet for 20 år siden en rådgivende «Faggruppe for multiresistent tuberkulose» i saker med relevans for overvåking og smitteforebyggende tiltak ved MDR-TB på bakgrunn av avtaler mellom aktuelle fagmiljøer i Norge. Alle tilfeller av MDR-TB i Norge blir rapportert til Faggruppen for multiresistent tuberkulose. Denne er administrert av FHI. Komiteen består av behandlingsansvarlig lege utpekt av hvert regionalt helseforetak, thoraxkirurg, barnelege, tuberkulosekoordinator, referanselaboratoriet og Avdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte ved FHI, samt eventuelle andre eksperter. Faggruppen skal være et forum for erfaringsutveksling og kompetanseheving for pasientrettet arbeid med MDR-TB i Norge. Den skal holde seg orientert om den internasjonale og nasjonale epidemiologiske situasjon for MDR-TB. Den skal representere spisskompetanse innen diagnostikk, behandling og smittevern, og holde seg orientert om internasjonale anbefalinger på disse områdene. Faggruppen skal bidra til at gode nasjonale rutiner blir etablert og etterlevd. Faggruppen skal møtes minst en gang årlig, men problemkasus bør drøftes ved behov mellom møtene per telefon, e-post eller på annen hensiktsmessig måte.

Generelt

- Ellers er det spesielle ved tuberkulose (TB) lang behandlingstid (3 måneder ved forebyggende behandling, 6 måneder ved sensitiv TB og 12-18 måneder ved multiresistent TB), at behandlingen derfor skjer både i spesialist- og i kommunehelsevesenet, at vi har egne TB-koordinatorer i hvert helseforetak, at spesialister (infeksjon, lunge, pediatri) er ansvarlig for behandlingen. Dessuten er det vel den eneste sykdommen der det er forskriftsfestet plikt til undersøkelse, blant annet nyankomne innvandrere fra land med mye TB. Dette fordi det er en smittsom og svært alvorlig sykdom (halvparten dør i løpet av 2-5 år uten behandling).
- Vurdering om et nytt medikament/regime skal innføres må ta hensyn også til praktisk gjennomføring, og at 80-90% av pasientene er født utenfor Norge, mange med behov for tolk. Det er derfor viktig at TB-koordinatorer og kommunehelsetjenesten er involvert i vurderingen.
- Faggruppen for multiresistent tuberkulose er informert om søknaden fra OUS om pretomanid. og skal over sommeren (dato ikke bestemt enda, trolig i september) diskutere evt endring av nasjonale anbefalinger for behandling av MDR-TB på bakgrunn av WHO's nye anbefalinger. Søknaden fra OUS peker på at det nye regimet er dyrere i medikamentpris men sparer kostnader ved å forkorte behandlingen fra 12-18 måneder til 6 måneder.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_101

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 for behandling av tuberkulose

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:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Bør forelegges Nasjonal tuberkulose komite som ledes av FHI. Hdir medlem.

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:

Pretomanid er et legemiddel som gis ved multi-resistent tuberkulose og pasientene følges tett opp av sykehusleger. Det er ikke markedsført i Norge og har ingen utgifter på blå resept. Det fyller kriteriene for finansieringsansvar hos RHF-ene, men ingen andre legemidler til behandling av tuberkulose er plassert der selv om behandlingen startes opp og følges opp av spesialisthelsetjenesten. Tuberkulose defineres som allmennfarlig smittsom sykdom og behandlingen finansieres i dag både i blåreseptordningen (§ 4, ikke krav til metodevurdering) og av sykehusene

Saksnummer 154-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_107 Mandometermetodikk til behandling av spiseforstyrrelser (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er kliniker og arbeider i Lillehammer kommune.
- Mandometermetodikk er basert på fire hovedelementer:
 - o Normalisering av spiseatferd og metthetsfølelse via et teknisk hjelpemiddel, mandometer. Mandometer er en vekt som kommuniserer trådløst med smarttelefon. Skal normalisere spisemønsteret og metthetsfølelsen.
 - o Redusering av overdreven fysisk aktivitet.
 - o Varme og hvile etter måltider.
 - o Sosial reetablering.
- Mandometer klinikkene drives av Mando Group AS og metoden er utviklet i samarbeid med Karolinska Institutet i Stockholm.
- Mandometer (vekten) er CE-merket.
- Metoden som helhet er noe nytt. Spesielt endring av spisemønster med hjelp av teknologiske hjelpemidler og varmerom.
- Metoden baserer seg på en ny forståelse av årsakene til spiseforstyrrelse og representerer en ny tilnærming.
- Pasienter som berøres er de med spiseforstyrrelse, spesielt avgrenset til bulimi og anoreksi. Overspisingslidelse tas ikke med i forslaget.
- Metoden er ny og innovativ i Norge, men er brukt i over 20 år i Sverige (brukes også i USA, Nederland og Australia).
- Forekomst av anoreksi angis til ca. 0,5% og bulimi 1-2%.
- Forslagstiller mener at forskning tyder på at behandlingen er mer effektiv sammenlignet med behandling som er tilgjengelig i Norge.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Mandometermetoden er antakelig ikke i bruk i Norge i dag, men alvorlig syke pasienter med anoreksi har fått behandling etter metoden ved Mandometerklinikker i Sverige (ifølge ekspertmiljøet i Sverige).
- Forskning fra fagmiljøet som utviklet metoden indikerer gode resultater. En uavhengig studie fra Nederland viser ikke bedre resultater enn vanlig/standard behandling.
- Dokumentasjonen synes å være begrenset for metodevurdering. Finnes få studier og har ikke identifisert systematiske oversikter. I forskning er metoden sammenliknet med ingen behandling eller standard behandling. Den viste effekt sammenliknet med ingen behandling, men antagelig ikke bedre effekt enn standard behandling. Finnes en del litteratur på bruk av mandometer, etter egen protokoll, for behandling av sykkelig overvekt.
- Anbefaling fra FHI: Det er begrenset med dokumentasjon og vil ikke være egnet for metodevurdering på denne bakgrunn. Litteratursøk har ikke identifisert pågående eller planlagte kliniske studier av mandometermetoden for spiseforstyrrelser, men flere studier undersøker effekt av metoden brukt i behandling av overvekt. Det kan ikke utelukkes av det er publisert eller pågår studier av liknende metoder, men under andre navn på metoden.

NYE METODER

Ville kreve involvering av eksperter i egnethetsvurderingen. Tilgjengelig dokumentasjon peker på at en enkel kostnadsbeskrivelse er den mest aktuelle formen for økonomisk evaluering. Merknadene forbundet med mandometermetoden er avhengig av hvordan metoden skulle implementeres og til hvilken grad man kan bruke eksisterende tjenester og infrastruktur til å utvide det eksisterende tilbudet. **Det ville være nyttig om fagmiljøene gjøres kjent med at forslaget er stilt og de tilhørende saksdokumentene. Det vil være en viktig informasjon for fagmiljøene, og kan bidra til relevant primærforskning og bedre helsetjenester for personer med spiseforstyrrelser.**

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Et innspill (vedlagt).

Helse Nord RHF: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer for spiseforstyrrelser kan påvirkes. Ser ikke behov for metodevurdering.

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	Jan Lenndin – psykolog, spesialist i allmenn- og samfunnspsykologi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Lillehammer kommune – TO psykisk helse
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Jan.lenndin@lillehammer.kommune.no Mob: 41464604
Dato for innsending av forslag	10.06.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Vurdering av mandometer metodikk for behandling av anoreksi og bulimi. (heretter spiseforstyrrelser)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Mandometer klinikkene drives av Mando group AS. Metoden som brukes er utviklet i samarbeid med Karolinske Institutet i Stockholm.

Metoden er basert på fire hovedelementer. 1) Normalisering av spiseatferd og metthetsfølelse gjennom et teknisk hjelpemiddel, mandometer. Uhensiktsmessig spisehastighet ses på som en sentral opprettholdende faktor 2) Redusering av overdreven fysisk aktivitet. Overdreven aktivitet ses på som et destruktivt atferdsmønster og opprettholdende faktor. 3) Varme og hvile etter måltider. Viktig for å hjelpe pasienten for å avstå fra kompensatorisk/tvangsmessig aktivitet samt et angstreducerende tiltak. Klinikken har varmerom spesielt for dette formål. 4) Sosial reetablering. Hjelp til å akseptere og like sin kropp, forstå mekanismer bak spiseforstyrrelsen, gjenkjenne varselsignaler, handtere følelser og komme tilbake til skole/arbeid samt reetablere sosiale aktiviteter og kontakter.

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

Metoden baserer seg på en ny forståelse av årsakene til spiseforstyrrelse og representerer en ny tilnærming. Forskning tyder på at behandlingen er mer effektiv sammenlignet med behandling som er tilgjengelig i Norge i dag.

På tross av at elementene i behandlingen kan virke gjenkjennbare, er metoden som helhet noe nytt. Spesielt endring av spisemønster med hjelp av teknologiske hjelpemidler og varmerom for å bryte opprettholdende faktorer.

Hovedbegrunnelsen hvorfor det er viktig med metodevurdering er at personer med spiseforstyrrelse ikke får god nok hjelp i dag. Nye metoder bør vurdere om fler kan bli friske med hjelp av mandometer metoden og godkjenne den for bruk i Norge.

Resultaten från RCT, multicenterstudier och registerstudier visar att 75% går i remission på i genomsnitt 12 månader, 10% återfaller under fem års uppföljning och 0% mortalitet. Detta ska jämföras med konventionell behandling där ca 30% avbryter behandling, färre än 50% når diagnosfrihet (ej symptomfrihet) och fler än 30% av dessa återfaller inom ett år efter avslutad behandling. Dödligheten är 5-17%.

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.*

Blir flere personer med spiseforstyrrelse* og alvorlig spiseforstyrrelse friske på lang sikt (5 år) med mandometer metodikken sammenlignet med de metoder som brukes i spesialisthelsetjenesten eller godkjente metoder levert av private aktører i Norge?

Reduseres mortalitet på lang sikt (5 år) for personer med spiseforstyrrelse og alvorlig spiseforstyrrelse med mandometer metodikken sammenlignet med de samme aktørene/metodene?

Er mandometer en kostnadseffektiv metode for behandling av spiseforstyrrelse og alvorlig spiseforstyrrelse sammenlignet med de samme aktørene/metodene?

*Bulimi og anoreksi.

*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?)

Dette er vanskelig å svare på da metoder kan variere stort. Dette ettersom retningslinjer er basert på svak evidensgrad for de fleste spiseforstyrrelser og tiltak i stor grad er basert på expert opinion.

Min forståelse er at Kognitiv atferdsterapi i hovedsak brukes ved Bulimi.

Maudsley familie baserte behandling for ungdom i de fall familien vurderes som en stabil samarbeidspartner.

Ved alvorlige tilstander som krever døgnbehandling er min forståelse at det er et stort fokus på normalisering av vekt og måltidsoppfølging i kombinasjon med psyko-edukative og terapeutiske tiltak. Noen ganger er de senere basert på Kognitiv atferdsterapi. Men tiltak for økt selvfølelse, forståelse for sykdommen og miljøterapeutiske tiltak for sunn aktivisering forekommer også.

Behandling ved døgninstitusjon avsluttes i mange fall ved økt BMI som er i eller i nærheten av normalområde samt at personens somatiske status er forbedret.

Beskrivelsen må kanskje kompletteres med annen informasjon og andre informasjonskilder.

- | 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 er ny og innovativ i Norge, men er brukt i over 20 år i Sverige. Den brukes også i USA, Nederland og Australia.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Completed quality assurance work

Australia TGA Mandometer® cleared (ARTG 133283) as a medical device in 2006.

New Zealand WAND Mandometer® cleared (090831-WAND-67EO3Y) as a medical device in 2006.

US FDA Mandometer® cleared (K063817) in 2011 for the treatment of eating disorders.

Swedish MPA Mandometer® cleared (MM2008G4046) as a medical device 2013 and Dr. Cecilia (7300000907178DRC20DD), 2020.

ISO 9001 The management system of Mando Group AB (1672;2) and the Mandometer®/Mandolean Clinics (1672;1) at Novum, Sophiahemmet, Danderyd Hospital, Alingsås, Melbourne and NYC (1672;3, 2010-2018) fulfills ISO 9001 standards for quality and sustainability regarding treatment of eating disorders, overweight and obesity (2008--).

ISO 14001 Mandometer®/Mandolean Clinics at Novum, Sophiahemmet, Danderyd Hospital, Alingsås and Melbourne are certified for environmental management systems (2008--).

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:

Hvis metoden godkjennes så kan spesialisthelsetjenesten få et finansieringsansvar også om det er en privat aktør som tilbyr den. Gjennom f.eks. fritt sykehusvalg eller gjennom avtaler med helseforetak?

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Mandometer som metode er ikke omtalt.

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?))

Fagområde er psykisk helsevern.

Pasienter som berøres er de med spiseforstyrrelse, spesielt avgrenset til bulimi og anoreksi. Overspisingslidelse tas ikke med i dette forslaget for avgrensing.

Metoden har konsekvenser for personell da den kan bety en mer strukturert og eventuelt mer effektiv måte å hjelpe personer med spiseforstyrrelse.

Konsekvenser for pårørende er at fler kan oppleve at deres barn blir friske fra spiseforstyrrelsen på en kortere tid.

Konsekvenser for samfunnet kan bety at behandling for spiseforstyrrelser blir mer kostnadseffektiv

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

Moderat til alvorlig spiseforstyrrelse.

Forventet effekt

Et betydelig antall flere personer blir friske fra spiseforstyrrelsen sammenlignet med de metoder som brukes i dag.

Sikkerhet og bivirkninger

Forventer at metoden reduserer mortalitet sammenlignet med metoder som brukes i dag.
Forventer færre bivirkninger da personer med spiseforstyrrelser på kortere tid normaliserer spiseatferd og aktivitetsnivå og dermed reduserer risiko for somatiske komplikasjoner.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Forekomst av anoreksi angis til ca 0,5% og bulimi 1-2%.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er gjort en rapport om kostnadseffektivitet. Jeg har dog ikke tilgang til den i skrivende stund.

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

- Bergh C, Södersten P. Anorexia nervosa, self-starvation and the reward of stress. *Nature Medicine* 1996; 2:21-2. PMID: 8564826
2. Bergh C, Eklund S, Eriksson M, Lindberg G, Södersten P. A new treatment for anorexia nervosa. *Lancet* 1996; 348:611-2. PMID: 8774585
3. Bergh C, Södersten P. Anorexia nervosa: rediscovery of a disorder. *Lancet* 1998; 351:1427-9. PMID: 9593429
4. Bergh C, Brodin U, Lindberg G, Södersten P. Randomized controlled trial of a treatment for anorexia and bulimia nervosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2002; 99:9486-91. PMID: 12082182
5. Södersten P, Nergårdh R, Bergh C, Zandian M, Scheurink A. Behavioural neuroendocrinology and treatment of anorexia nervosa. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2008; 29:445-62. PMID: 18602416
6. Zandian M, Ioakimidis I, Bergh C, Södersten P. Linear eaters turned decelerated. Reduction of a risk for disorder eating? *Physiology and Behavior* 2009; 96:518-21. PMID: 19087882
7. Ford A, Bergh C, Södersten P, Sabin M, Hollinghurst S, Hunt L, Shield P. Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: a randomised trial. *BMJ* 2010; 340:b5388. doi:10.1136/bmj.b5388. PMID: 20051465
8. Bergh C, Callmar M, Danemar S, Hölcke M, Isberg S, Leon, M, Lindgren J, Lundqvist Å, Niinimaa, M, Olofsson B, Palmberg K, Petterson A, Zandian M, Åsberg K, Brodin U, Maletz L, Court J, Iafeta I, Björnström M, Glantz C, Kjäll, L, Rönnskog P, Sjöberg J and Södersten P. Effective Treatment for Eating Disorders: Results at Multiple Sites. *Behavioral Neuroscience* 2013; 127:878-98. PMID: 24341712
9. Södersten P, Brodin U, Zandian M, Sjöberg J, Bergh C. Treatment outcomes for eating disorders in Sweden: Data from the national quality registry. *BMJ Open* 2019; 9(1):e024179, DOI: 10.1136/bmjopen2018-024179. PMID: 30647041
10. Södersten P, Brodin U, Zandian M, Bergh C. Verifying Feighner's hypothesis; Anorexia nervosa is not a psychiatric disorder. *Frontiers in Psychology* 2019;10:2110. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02110. PMID: 31607977

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

Mando Group AB

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

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Jeg er ansatt i Lillehammer kommune. Kommunen ønsker å få metoden vurdert da man vurderer å ta den i bruk for å bedre oppfølging til denne pasientgruppen. Jeg har ingen økonomiske interesser i metoden eller Mando group AS.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_107 Mandometermetodikk for spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)

1.1 Oppsummering

Metode:

Som ledd i behandling av spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi), er Mandometermetoden utviklet og tatt i bruk av svenske eksperter. Mandometermetoden er et komplekst tiltak sammensatt av fire hovedelementer: 1) Normalisering av spiseatferd og metthetsfølelse med støtte av et teknisk hjelpemiddel, Mandometer; 2) Varme og hvile etter måltider; 3) Redusering av overdreven fysisk aktivitet; 4) Sosial trening og mestring (1-4).

Mandometermetoden baserer seg på en forståelse av at den psykiske komponenten er sekundær til spiseforstyrrelsen. Elementene i behandlingen er gjenkjennbare, men metoden som helhet representerer noe nytt. Spesielt endring av spisemønster med hjelp av teknologisk hjelpemiddel og varmerom for å bryte opprettholdende faktorer.

Forslagstiller:

Metodevurderingen er foreslått av en psykologspesialist. Hovedbegrunnelsen hvorfor det er viktig med metodevurderingen, er at personer med spiseforstyrrelse ikke får god nok hjelp i Norge i dag.

Bruk:

Mandometermetoden er antakelig ikke i bruk i Norge, men alvorlig syke norske pasienter med anoreksi har fått behandling etter metoden ved Mandometerklinikk i Sverige. Disse mottar pasienthenvisninger fra mange land for behandling av alvorlig syke personer med spiseforstyrrelser. Metoden er utviklet i Sverige, og der finnes mer enn 20 års erfaring.

Dokumentasjon:

Forskning fra fagmiljøet som utviklet metoden, indikerer gode resultater. En uavhengig studie fra Nederland viser ikke bedre resultater enn vanlig/standard behandling. Det er ellers få studier, og vi har ikke identifisert systematiske oversikter. Det finnes en del litteratur på bruk av Mandometer, etter egen protokoll, for behandling av sykkelig overvekt.

CE merking:

Mandometer er CE-merket, ISO-klassifisert, godkjent av Svenska Läkemedelsverket, FDA, australske TGA og WAND i New Zealand. FDA har siden 2011 godkjent Mandometerbehandling for spiseforstyrrelser.

Populasjon: Personer med spiseforstyrrelser

Komparator: Dagens behandling/standard behandling; Ingen behandling (f.eks. venteliste)

Intervensjon: Mandometermetoden

Utfall: Effekt (sykdomsfrihet; varighet av sykdomsfrihet; tilbakefall; endring i BMI; endring i status for menstruasjonssyklus; livskvalitet), sikkerhet (Mandometerapparatet), uheldige hendelser, kostnader assosiert med tiltaket (personell, ekspertise, samt Mandometerapparatet), etikk

Forslag til fageksperter: Pål Surén, Finn Skårderud; Jan H. Rosenvinge

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester
Og
Prosedyrer og organisatoriske tiltak

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Psykiske lidelser og ruslidelser

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

1.6 Finansieringsansvar

1.7 Status for bruk

☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering	☐ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: Mandometer er CE-merket, ISO-klassifisert, godkjent av Svenska Läkemedelsverket, FDA, australske TGA og WAND i New Zealand. FDA har siden 2011 godkjent Mandometerbehandling for spiseforstyrrelser.		Kommentar: Mandometermetoden er antakelig ikke i bruk i Norge, men ifølge ekspertmiljøet i Sverige, får alvorlig syke norske pasienter med anoreksi behandling etter metoden ved Mandometerklinikker i Sverige. Disse mottar angivelig pasienthenvisninger fra mange land for behandling av alvorlig syke personer med spiseforstyrrelser.	

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Sikkerhet ☐ Helseøkonomi ☐ Organisasjon ☐ Etikk ☐ Jus	3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>basert på dokumentasjonspakke fra produsent</i>	

Kommentar:
 Mandometermetoden for behandling av spiseforstyrrelser har begrenset dokumentasjon, og vil ikke være egnet for metodevurdering på denne bakgrunn. Se for øvrig punkt 2.3

Folketehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings 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 Folketehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslings og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2022_107 Mandometermetodikk for spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)

2.1 Om metoden

- Mandometermetoden er et komplekst tiltak for behandling av spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)
- Metoden har fire hovedelementer: 1) Normalisering av spiseatferd og metthetsfølelse med støtte av et teknisk hjelpemiddel, Mandometer; 2) Varmer og hviler etter måltider; 3) Redusering av overdreven fysisk aktivitet, 4) Sosial trening og mestring.
- Mandometermetoden baserer seg på en forståelse av at den psykiske komponenten er sekundær til spiseforstyrrelsen, og de fire elementene skal bidra til å bryte opprettholdende sykdomsfaktorer.
- Mandometer (5) er CE-merket, ISO-klassifisert, godkjent av Svenska Läkemedelsverket, FDA, australske TGA og WAND i New Zealand. FDA har siden 2011 godkjent Mandometerbehandling for spiseforstyrrelser. Men metoden er antakelig kun i bruk i Sverige.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Dokumentasjonen synes å være begrenset for en metodevurdering.
- Forskning og tall fra fagmiljøet som utviklet metoden, indikerer gode resultater på tilfriskning og varighet av sykdomsfrihet, samt reduksjon i tilbakefall. (4). En multisenter register studie har også vist 0% dødelighet over 60 måneders oppfølging etter behandlingen.
- I forskning er metoden sammenliknet med ingen behandling eller standard behandling(1). Den viste effekt sammenliknet med ingen behandling, men antakelig ikke bedre effekt enn standard behandling

Det bemerkes at mer litteratur finnes på bruk av mandometermetode for behandling av overspising og personer med sykkelig overvekt.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Mandometermetoden for behandling av spiseforstyrrelser har begrenset dokumentasjon, og vil ikke være egnet for metodevurdering på denne bakgrunn.
- Det er i litteratursøk ikke identifisert pågående eller planlagte kliniske studier av Mandometermetoden for spiseforstyrrelser, men flere studier undersøker effekten av metoden brukt i behandling av overvekt.
- Det kan ikke utelukkes at metoden (evt. varianter av metoden) er i bruk i Norge, eller at det er publisert/ pågår studier av liknende metoder (evt. varianter av metoden) – men der metodikken har annet navn. Det ville kreve noe involvering av eksperter i egnethetsvurderingen, hvilket er rimelig.
- Helseøkonomiske forhold ved en eventuell metodevurdering: Tilgjengelig dokumentasjon peker på at en enkel kostnadsbeskrivelse er den mest aktuelle formen for økonomisk evaluering. Merknadene forbundet med mandometermetoden er avhengig av hvordan metoden skulle implementeres og til hvilken grad man kan bruke eksisterende tjenester og infrastruktur til å utvide det eksisterende tilbudet.
- Det ville være nyttig om fagmiljøene gjøres kjent med at forslaget er stilt og de tilhørende saksdokumenter. Det vil være en viktig informasjon for fagmiljøene, og kan kanskje bidra til relevant primærforskning og bedre helsetjenester for personer med spiseforstyrrelser.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_107 Mandometermetodikk for spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)

Generisk navn	[Mandometer]
Produktnavn	[Mandometer]
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Mandometermetoden er utviklet i Sverige på tidlig 2000-tallet. Der er metoden nå et etablert tilbud, og Mandometerklinikken mottar også pasienthenvisninger fra mange land, inkludert Norge. Personer med anoreksi spiser betydelig mindre enn normalt. Personer med bulimi spiser lite og får episoder med overspising, som de siden forsøker å kvitte seg med f.eks. gjennom brekninger. Begge tilstandene er ansett som alvorlige psykiske lidelser. Førstehåndsbehandling er bedring av næringsstatus og psykoterapi. Noen anser likevel at den psykiske komponenten er sekundær til spiseforstyrrelsen (6) og utfra denne synsvinkelen har Mandometermetoden sitt opphav. Mandometermetoden er et komplekst tiltak sammensatt av fire hovedelementer: 1) Normalisering av spiseatferd og metthetsfølelse med støtte av et teknisk hjelpemiddel, Mandometer; Det er en elektronisk «matvekt» som kommuniserer med en digital enhet (dataskjerm eller smarttelefon) under måltidet (5). Under måltidet vil Mandometeret signalisere at pasienten skal registrere sin metthetsfølelse på skjermen, og dette visualiseres sammen med en referanseverdi/kurve. Metoden skal bidra til å lære pasienter med spiseforstyrrelser å normalisere spisemønsteret (tidsbruk) og opplevelsen av metthetsfølelse. 2) Varmerom og hvile etter måltider i form av varmerom; 3) Redusering av overdreven fysisk aktivitet, 4) Sosial trening og mestring. Hjelp til å akseptere og like sin kropp, forstå mekanismer bak spiseforstyrrelsen, gjenkjenne varsel signaler, håndtere følelser og komme tilbake til skole/arbeid samt reetablere sosiale aktiviteter og kontakter (1-4).
Potensiell nytte	Hovedbegrunnelsen hvorfor det er viktig med metodevurdering er at personer med spiseforstyrrelse ikke får god nok hjelp i dag. Kan flere bli friske med hjelp av mandometermetoden og kan metodens godkjennes i Norge. Svenske tall peker på kostnadsbesparelser i helsetjenesten.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Antatt minimale risikoforhold

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	I Nasjonal faglig retningslinje (oppdatert 25.04.2017) defineres <i>spiseforstyrrelser</i> som en gruppe psykiske lidelser med symptomer som handler om forholdet til mat, kropp og vekt (7). Alvorlighetsgrad, sykdomsvarighet, omfang av tilleggs lidelser og pasientens totale psykososiale situasjon, kan utløse behov for tjenester både fra kommunehelsetjenesten, somatisk spesialisthelsetjeneste og psykisk helsevern (7, 8). Forekomsten av anoreksi angis til ca. 0,5 %, bulimi 1-2 % og overspisingslidelse til 2-3 % (7). Tallene varierer mellom ulike studier, og forekomsten varierer med valgt diagnosesystem (DSM-5-kriteriene øker andelen med anoreksi og bulimi); referanser fra retningslinjen (9-13).
Dagens behandling	Avhengig av alvorlighetsgrad og type spiseforstyrrelse; kan utløse behov for tjenester både fra kommunehelsetjenesten, somatisk spesialisthelsetjeneste og psykisk helsevern. Metoder varierer. Retningslinjer er basert på svak evidens for de fleste spiseforstyrrelser og tiltak er i stor grad basert på ekspert opinion. Anoreksi (8): - Somatisk behandling: "Mat er medisin" - Psykologisk behandling, inkludert familierapi - Medikamentell behandling Bulimi (8) - Psykoterapi/ Kognitiv atferdsterapi - Medikamentell behandling
Økonomiske forhold	Se punkt 2.3
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

ID2022_107 Mandometermetodikk for spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av 3 primærstudier:

En randomisert kontrollert studie gjennomført av miljøet i Sverige som utviklet metoden. Studien testet mandometermetoden mot ingen behandling; (1) Tiltaksgruppe (n=16): tilfeldig utvalgt pasienter med anorexia nervosa eller bulimia nervosa; Kontrollgruppe (n= 16): Ubehandlede pasienter på venteliste for behandling. Forfatterens konklusjon: "we conclude that our treatment has a beneficial effect in patients with anorexia or bulimia nervosa"

En ikke-randomisert kontrollert studie gjennomført i Nederland (4); Studien testet mandometermetoden (n=45) mot standard behandling (n=24). Forfatterens konklusjon: "Treatment of anorexia nervosa is expensive, thus better outcome and relapse prevention will also diminish the financial burden of eating disorders. At the end of the study, more MT (Mandometergroup) than TAU patients still needed treatment, which contributed together with license payments to higher costs of MT as compared to TAU. This contrasts what has been reported before. A new randomized clinical trial that compares both treatments on effect and costs would further clarify the strengths and weaknesses of these treatments. Nevertheless, we demonstrate that these different treatment methods were both effective and further research should address whether a subgroup of patients benefits in particular from MT".

- En registerstudie fra Sverige (14): 1 428 pasienter med anorexia nervosa, bulimia nervosa, eller annen uspesifisert spiseforstyrrelse fra 6 kliniker (3 i Sverige, 1 i Nederland, 1 i Australia, 1 i USA) som ble behandlet med Mandometermetoden. Data fra registeret

over en 18 års periode. Ingen kontrollgruppe. Oppfølging: 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, og 60 måneder etter avsluttet behandling. Forfatterens konklusjon: "The replication of the previously reported 75% rate of remission in 12.5 months of treatment and the 10% rate of relapse over 5 years of follow-up with 0% mortality in six different clinics in four countries demonstrates that the treatment is robust. Also, the use of a minimum number of exclusion criteria indicates that the treatment can be used in most patients with eating disorders, even seriously affected ones. The strict criteria for remission and the high compliance with both the treatment and the follow-up program may contribute to the favorable outcomes that have been found. The results reported here suggest that our approach provides an effective method for managing patients with eating disorders. In the future, it would be desirable to minimize the influence of competing events, to perform a cost-effect analysis on this therapy in different countries, and to compare the effect of Mandometer treatment with that of standard care in randomized controlled trials"

Generelt om forskningsevidens på spiseforstyrrelser, sitat hentet fra veileder i BUP (2019)(8):

«Det foreligger få randomiserte kontrollerte behandlingsstudier (RCT) ved anoreksi, da forskning på dette området er utfordrende og kostbart, tilstanden er lavfrekvent, og pasientene ofte mindreårige. Det er foreløpig ikke holdepunkter for at medikamentell behandling av anoreksi er effektivt. Flere mindre RTC støtter at familieterapi er effektivt ved anoreksi hos barn og unge. I en engelsk undersøkelse fant en dårligere utfall hos unge med anoreksi som hadde fått døgntilrettelagt behandling enn hos pasienter som hadde fått poliklinisk behandling. I en norsk etterundersøkelse var det like godt langtidsutfall av spiseforstyrrelsen hos de som ble innlagt (i gj.sn. 62 dager i pediatrik avdeling sammen med foreldre) som de som bare fikk poliklinisk behandling, på tross av at de innlagte var atskillig mer undervektige i akuttfasen. Det foreligger langt mer behandlingsforskning vedr. bulimi enn anoreksi både mht psykoterapi og medikamentell behandling. Men det er mangel på studier av bulimi hos tenåringer, og derfor usikkert i hvilken grad unge har effekt av de samme behandlingsmetodene som voksne.»

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert - En enkel vurdering fra SBU foreligger (15)
Metodevarsel	- Ingen relevante 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).]

5. Versjonslogg

ID2022_107 Mandometermetodikk for spiseforstyrrelser (anoreksi og bulimi)

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.09.2022	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.

Referanser

1. Bergh C, Brodin U, Lindberg G, Sodersten P. Randomized controlled trial of a treatment for anorexia and bulimia nervosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(14):9486-91.
2. Court J, Carr-Gregg M, Bergh C, Brodin U, Callmar M, Ejderhamn J, et al. An innovative treatment programme for Anorexia Nervosa. *J Paediatr Child H*. 2005;41(5-6):305-6.
3. Court J, Bergh CEK, Sodersten P. Mandometer treatment of Australian patients with eating disorders. *Med J Australia*. 2008;188(2):120-1.
4. van Elburg AA, Hillebrand JJ, Huyser C, Snoek M, Kas MJ, Hoek HW, et al. Mandometer treatment not superior to treatment as usual for anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2012;45(2):193-201.
5. MandoGroup. Mandometer [Available from: <https://mando.se/en/mandometer-method/the-mandometer-device/>]
6. Ioakimidis I, Zandian M, Ulbl F, Bergh C, Leon M, Södersten P. How eating affects mood. *Physiology & Behavior*. 2011;103(3-4):290-4.
7. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for tidlig oppdagelse, utredning og behandling av spiseforstyrrelser [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 25.04.2017; lest 24.06.2022]. . 2017.
8. Den norske legeforening. Spiseforstyrrelser. I: Veileder i BUP: Del 2: Tilstandsbilder [nettdokument]. Oslo: . [oppdatert 21.03.2019; lest 24.06.2022] 2019.
9. Smink FR, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*. 2012;14(4):406-14.
10. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(6):543-8.
11. Rosenvinge JH, Pettersen G. Epidemiology of eating disorders part II: an update with a special reference to the DSM-5. *Advances in Eating Disorders: Theory, Research and Practice*. 2015;3(2):198-220.
12. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current opinion in psychiatry*. 2016;29(6):340-5.
13. Hoek HW. Review of the worldwide epidemiology of eating disorders. *Current opinion in psychiatry*. 2016;29(6):336-9.
14. Bergh C, Callmar M, Danemar S, Holcke M, Isberg S, Leon M, et al. Effective Treatment of Eating Disorders: Results at Multiple Sites. *Behav Neurosci*. 2013;127(6):878-89.
15. Peira N, Saad S. Mandometermetodens effekt vid behandling av ätstörningar och övervikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. 2018.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_107 Mandometermetodikk til behandling av spiseforstyrrelser.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	CBT-E som førstevalg ved bulimi. Ikke en spesifikk metode for anoreksi som anbefales, men hos oss er CBT-E som regel førstevalg. CBT-E kan da muligens brukes som komparator i en metodevurdering.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det vurderes absolutt å være behov for nye, effektive behandlingsmetoder i klinisk praksis da det fortsatt er en stor del av pasientgruppen med spiseforstyrrelse som ikke får god nok effekt av eksisterende behandlingstilbud i Norge. Det kan tenkes at metoden både kan brukes i stedet for og i tillegg til dagens behandling. Hvor sentral rolle metoden vil få vil nok varierer fra behandlingssted til behandlingssted basert på allerede eksisterende behandlingstilbud, kompetanse og kapasitet.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nei
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Ikke kjennskap til andre forhold. Ikke kjennskap til leverandører av tilsvarende utstyr/metode
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ikke kjennskap til leverandører av tilsvarende utstyr/metode

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssykehus	Enhet for spiseforstyrrelser	Elisabeth Bakken (psykolog) og Marie Johnsen (sykepleier)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_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.).

Nasjonal faglig retningslinje for spiseforstyrrelser

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 155-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi (PEMF) for behandling av muskel og skjelettplager (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er kliniker og arbeider ved Helse Førde. Har erfaring fra bruk av metoden i egen privat praksis.
- Magnetisk bølgeterapi, også kalt PEMF (pulsed magnetic field therapy), er et pulserende magnetisk felt som en behandlingsmodalitet i multimodal behandling av fibromyalgia, incipient kneartrose og lumbago.
- PEMF er som en batterilader for cellene og induserer sin elektromagnetiske energi over i kroppens celler som får bedre betingelser for å gjøre jobben sin.
- Forslagstiller skriver at forskningsresultater peker på at PEMF kan øke celleproliferasjon, bedre reparasjonsprosesser og redusere inflammasjonsmediatorer som resulterer i mindre smerte og bedre funksjon.
- Forslagstiller skriver videre at fibromyalgi, lumbago og kneartrose er de hyppigste diagnoser/ smertetilstander innen muskel- og skjelettplager som fører til uførhet. Dette fordi treningsterapi og medikamentell terapi ofte ikke gir tilfredsstillende bedring.
- PEMF er ikke kurativ, men forslagstiller mener at PEMF kunne blitt en god tilleggsbehandling for disse tilstandene og gi lindring og bedre funksjon på kort sikt.
- Metoden er ikke tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge for disse indikasjoner, men er tatt i bruk i klinisk praksis i andre land.
- Finnes flere produsenter av utstyr hvor noen er CE merket.
- Se vedlegg hvor kliniker har fylt ut «veil. kriterier for med. utstyr (gammel versjon)».

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Effekten ved bruk av PEMF skal primært være reduksjon av smerte og inflammasjon. Utstyret kan sende pulsasjoner mot spesifikke områder / punkter eller gi en generell stimulering.
- Behandlingen gis gjentatte ganger og benyttes i tillegg til standard behandling (eks. trening og medikamentell behandling). Utstyret kan også benyttes til hjemmebruk.
- Antar at bruken i hovedsak vil være primærhelsetjenesten, men metoden kan også være relevant for spesialisthelsetjenesten.
- Vet ikke om metoden benyttes i spesialisthelsetjenesten i dag, eller hvor utbredt bruken er i Norge.
- FHI har identifisert nyere oppsummert forskning om bruk av PEMF på både kneleddartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi.
- Anbefaling fra FHI: Dersom ønske om metodevurdering anbefales en forenklet metodevurdering av effekt / sikkerhet og helseøkonomi. Det vil være nyttig med innspill fra fagmiljøene på hvorvidt metoden er i bruk eller ønskes tatt i bruk i dag og hvilke erfaringer man eventuelt har så langt.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Fire innspill (se vedlegg)

NYE METODER

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil 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	Hanna Froehlke-Sollie
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Fysikalsk medisinsk poliklinikk / Helse Førde
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	hanna.froehlke-sollie@helse-forde.no/97516708
Dato for innsending av forslag	10.06.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

PEMF (=pulsed magnetic field therapy), pulserende magnetiske felt som en behandlingsmodalitet i multimodal behandling for fibromyalgi, incipient kneartrose og lumbago

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

PEMF er som en batterilader for cellene, hvor ladingen/ energioverføringen i prinsippet foregår på samme måte som i en induksjonskomfyr eller ved induksjonslading av en telefon. Matta (plate eller trommel) induserer sin elektromagnetiske energi fra kobbersløyfene (eller annet strøm ledende materiale i matten over i kroppens celler, som i sin tur får bedre betingelser for å gjøre jobben sin. Forskningsresultater har pekt på at PEMF kan øke cellproliferasjon, bedre reparasjonsprosesser og redusere inflammasjonsmediatorer som resulterer i mindre smerte og bedre funksjon.

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

Muskel-/skjelettplager er en hyppig årsak til redusert funksjon i arbeid. Fibromyalgi, lumbago (uansett årsak), og kneartrose er de hyppigste diagnoser/smertetilstander som fører til uførhet, fordi treningsterapi og medikamentell terapi ofte ikke gir tilfredsstillende bedring. PEMF kunne bli en god tilleggsbehandling for disse tilstander og holde personer lenger i arbeid. Metoden er generelt godt tolerert, og har sin opprinnelse i metoder som ble brukt allerede på 1930 tallet. I siste tiår ble metoden mer systematisk utforsket.

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.*

- + Antall personer med fibromyalgi og kronisk lumbago som årsak til sykmelding/uførhet.
- + Lengde av sykmelding med diagnose.
- + Antall arbeidsår etter diagnosestilling.
- + Alder for uførhet med disse diagnoser.

*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.) Metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

I dag er tilpasset treningsterapi, mestringsstrategier og dårlig fungerende medikamentell terapi for kroniske smerter den etablerte behandlingen. Metoden PEMF er ikke kurativ. Forskning peker på at den gir lindring og bedre funksjon på kort sikt. Det er god grunn til å tro at gjentatt behandling kan opprettholde bedre generell funksjon i lengere tid. Metoden kan brukes i tillegg til dagens tilbud med mål å minke pasientens personlige tap og samfunnets tap.

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 er tatt i bruk i klinisk praksis i andre land, men ikke i Norge i spesialisthelsetjeneste for disse indikasjoner.

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

Legemiddel

☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Noen apparater er CE merket, f.eks. Ondamet er merket CE 2B

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilb
ud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☒

Annet (beskriv) ☐

Det finnes flere produsenter av utstyr som produserer pulserende magnetiske felt, noen er CE merket eller har godkjenning som medisinsk utstyr i produsentlandet.

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Elektroterapi har blitt neglisjert a fysioterapeuter i store deler av Norge. Det gjelder for eksempel terapeutisk ultralyd og soft laser terapi. PEMF blir ikke tatt i bruk før spesialisthelsetjeneste bruker metoden, det er erfaringen. Nye behandlingsmetoder må innføres i spesialisthelsetjeneste for å legitimere disse.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Jeg kunne ikke finne metoden omtalt av Helsedirektoratet.

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?))

Metoden gjelder faget fysikalsk medisin og rehabilitering.

Metoden gjelder pasienter med muskel/skjelettlidelser uten særlig godt behandlingstilbud hittil.

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

Tilstander er godartede, men medfører betydelig lidelse for personer som har tilstanden.

Forventet effekt

Redusert smerte intensitet, bedre generell funksjon.

Sikkerhet og bivirkninger

Metoden har ingen alvorlige ulemper, og er trygg i bruk.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det har jeg ikke kilder for å mene noe om. Men alene i Helse Førde kan det handle om 50-100 personer per år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økte behandlingskostnader pga større bruk a personalressurser.

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

https://journals.lww.com/clinicalpain/Fulltext/2009/10000/Fibromyalgia_pain_do_we_know_the_source_00011.aspx?casa_token=NqdoSnpVLM4AAAAA:e356EE9UPytyqvae_ikMM328e3NoNgtcfqWP25Zt536LgWYDepEBYBMktd905Uf1qxxRerryR_DJSa1uBz3-Q

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bem.22127>

https://www.researchgate.net/profile/Federico-Zangrando/publication/314511130_Efficacy_of_extremely_low-frequency_magnetic_field_in_fibromyalgia_pain_A_pilot_study/links/58d7d3ee92851c44d4a9b4a8/Efficacy-of-extremely-low-frequency-magnetic-field-in-fibromyalgia-pain-A-pilot-study.pdf

<https://downloads.hindawi.com/journals/prm/2006/842162.pdf>

<https://www.hindawi.com/journals/prm/2018/2930632/>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bem.22224>

https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1776.2

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444866416300514>

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

Swiss Bionic Solutions : www.swissbionic.com

Centurion systems : www.pemfcenturion.com

Curatron Ltd.: www.curatron.net

Ondamed Technology: www.ondamet.net

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

Alle produsenter har markedsføringstillatelse. Noen produkter er CE merket (ikke sjekket alle produkter)

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

Jeg fattet interesse i pulserende magnetfelt terapi under Rehabiliteringskongress organisert gjennom EULAR i 2010, og hospitering ved universitetssykehus i Wien i 2010. I 2010 kjøpte jeg utstyr fra Physiotron (www.physiotron.at) og brukte på mine plager. Fra 2013 har jeg brukt metoden som alternativ behandling og samlet erfaring i min privat praksis: www.hannaslegepraksis.no

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.)

Har ingen økonomiske interesser i metoden eller relasjoner til produsenter.

Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder.

Fylt ut for pulserende magnetisk feltterapi den 17.06.22.

a) Seleksjonskriterier

Seleksjonskriteriene skal bidra til en grovsortering av om det medisinske utstyret hører inn under Nye metoders virkeområde, og kan inngå i forslag/metodevarsler.

Tabell I

Seleksjonskriterier:	Ja	Nei	Usikker	Kommentar
Er metoden aktuell for bruk i spesialisthelsetjenesten?	x			
Er det en ny og innovativ metode?	x			
Er metoden relevant for utfasing?		x		
Er metoden CE-merket eller snart forventet å bli CE-merket, som medisinsk utstyr eller in vitro diagnostikk?	x			
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	x			
Foreligger det tilgjengelig dokumentasjon for metoden slik at en metodevurdering kan gjennomføres?	x			

b) Relevanskriterier

Relevanskriteriene bidrar til å karakterisere og utdype relevans for gjennomføring av en metodevurdering, og bør baseres på en samlet vurdering. Relevanskriteriene kan brukes i metodevarsler og egnethetsvurderinger. Det ønskes her utfyllende kommentar til de oppsatte kriterier, men det forutsettes ikke angivelse av estimer (se tabell II). Innspill vedrørende de generelle prioriteringskriteriene i helsetjenesten belyses eventuelt på en helt overordnet måte i relevansvurderingen. Den definerte risikoklassen til metoden kan brukes til å vurdere om metoden er forbundet med høy risiko.

Tabell II

Relevanskriterier:	Ja	Nei	Usikker	Kommentar
Er metoden beregnet for behandling eller utredning av alvorlig sykdom?		x		Nei, hvis man anser kronisk ryggsmerte og kroniske smerter i kne som ikke alvorlig sykdom.
Har metoden potensielt stor grad av nytte?	x			
Foreligger det et behov for metoden?	x			
Har metoden høy innovasjonsgrad?	x			
Er metoden forbundet med høy risiko? Oppgi risikoklasse om mulig.		x		
Vil metoden gi potensielt store budsjettimplikasjoner for spesialisthelsetjenesten?		x		

NYE METODER

Foreligger det tilstrekkelig dokumentasjon (minst én klinisk xstudie hvor kritiske utfall er målt)? Eventuelt tidligere metodevurderinger som kan brukes?	x			
Involverer metoden medisinsk stråling?		x		

c) Nivåkriterier

Nivåkriterier bidrar til å avklare om metoden bør metodevurderes på nasjonalt nivå eller lokalt nivå i form av en mini-metodevurdering, eventuelt ingen metodevurdering. Kriteriene må ses i sammenheng. Nivåkriteriene brukes i Bestillerforum RHF (nasjonale metodevurderinger) og i helseforetakene (mini-metodevurderinger).

Tabell III

Nivåkriterier for metodevurdering på nasjonalt nivå:	Ja	Nei	Usikker	Kommentar
Har metoden potensielt store konsekvenser for spesialisthelsetjenesten (for pasientbehandling, budsjettimplikasjoner, organisering av tjenester etc.)?			x	Som elektroterapi må man bruke tid for pasientbehandling, men fordeler kan være samfunnsmessig enorme.
Er metoden forbundet med høy risiko, i.e. implanterbart utstyr, samt noe utstyr i risikoklasse 3 og noe utstyr liste A (IVD)?		x		
Vil metoden inngå i nasjonale screening-program?		x		
Søkes det nasjonale tjenester eller tilbud hvor metoden er involvert?			x	Man ønsker å ta metoden i bruk ved Fysikalsk medisinsk poliklinikk i Helse Førde
Kreves det omfattende helseøkonomisk analyse (f. eks. en kostnadseffektivitetsanalyse) av metoden?		x		
Utgjør legemidler en vesentlig komponent i metoden?		x		
Er metoden en diagnostisk test avgjørende for bruk av et legemiddel (Companion diagnostics)?		x		

Medisinsk utstyr som ikke faller inn under de nasjonale kriteriene i tabell III kan vurderes for mini-metodevurdering. Mini-metodevurderinger initieres etter behov i helseforetakene. Mer informasjon om mini-metodevurderinger finnes på FHIs hjemmesider.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi

1.1 Oppsummering

Forslaget omhandler bruk av magnetisk bølgeterapi som behandling for tilstandene kneleddsartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi. I litteraturen omtales metoden som *pulsed electromagnetic field therapy* (PEMF) eller *pulsed magnetic field therapy* (PMFT). Vi benytter PEMF i denne egnethetsvurderingen. Prinsippet ved dette medisinske utstyret er at magnetiske pulsasjoner inducerer elektriske signaler som stimulerer cellereparasjon. Utstyret kan sende pulsasjoner mot spesifikke områder/punkter eller gi en generell stimulering. Den kliniske effekten skal i hovedsak være reduksjon av smerte. Behandlingen gis i gjentatte omganger og benyttes i tillegg til standard behandling som for eksempel trening og medikamentell behandling.

Forslaget kommer fra en spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering som driver privat praksis og har positiv erfaring med metoden. Forslagsstiller foreslår metodevurdering av bruk hos pasienter med kneleddsartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi. Utstyret virker imidlertid også å være i bruk ved en rekke andre tilstander. Vi antar at bruken i hovedsak vil være aktuell for primærhelsetjenesten, men at metoden også kan være relevant for spesialisthelsetjenesten.

Vi har gjort et orienterende litteratursøk og identifisert nyere oppsummert forskning om bruk av PEMF på både kneleddsartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi. Vi har ikke registrert at metoden er omtalt i behandlingsanbefalinger/guidelines. Det er publisert systematiske oversikter som omhandler pasienter med kneleddsartrose og korsryggsmerter de seneste årene. I flere av oversiktene påpekes begrenset evidensgrunnlag av effekt på bakgrunn av få studiedeltagere og suboptimale studiedesign. Basert på vårt orienterende søk ser det ut til å være svært lite forskning på effekt av PEMF på fibromyalgi. Det er flere produsenter av utstyret.

Dersom det er ønske om en metodevurdering, vil vi anbefale en forenklet metodevurdering av effekt/sikkerhet og helseøkonomi. Vi vet ikke hvor utbredt bruken er i Norge i dag, og vi vet ikke om det benyttes i spesialisthelsetjenesten. Det vil være nyttig med innspill fra fagmiljøene på hvorvidt metoden er i bruk eller ønskes tatt i bruk i dag og hvilke erfaringer man eventuelt har så langt.

Populasjon: Pasienter med kneleddsartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi	Komparator: Dagens behandling (standard behandling eller placebo dersom ikke opplagt annet)
Intervensjon: Magnetisk bølgeterapi (PEMF)	Utfall: Effekt og sikkerhet (smerte, funksjon, livskvalitet, arbeidsdeltagelse, behov for oppfølging, bivirkninger), evt. organisatoriske konsekvenser.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer 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 Kommentar:	☒ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt	
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: Da det er flere produsenter av utstyret foreslår vi en forenklet metodevurdering der en enkel kostnadskonsekvensanalyse og budsjettvirkninger inngår i vurderingen. En metodevurdering vil også kunne peke på kunnskapshull ved metoden, noe som kan stimulere fagmiljøene til å initiere forskningsprosjekter.			

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

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi

2.1 Om metoden

- Magnetisk bølgeterapi (*pulsed electromagnetic fields*, PEMF) er et medisinsk utstyr hvor magnetiske pulsasjoner induserer elektriske signaler som stimulerer cellereparasjon. Utstyret kan sende pulsasjoner mot spesifikke områder/punkter eller gi en generell stimulering. Behandlingen gjentas i flere omganger over en viss tidsperiode.
- Metoden omtales brukt ved en rekke tilstander, særlig ved smertetilstander i muskel- og skjelettsystemet. Forslagsstiller foreslår metoden vurdert for kneleddsartrose, korsryggsmerter og fibromyalgi.
- Metoden er i klinisk bruk i Norge, men vi kjenner ikke til omfanget, og heller ikke om det benyttes i spesialisthelsetjenesten.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har ikke funnet behandlingsanbefalinger/guidelines hvor metoden er nevnt eller anbefalt for de foreslåtte tilstandene.
- Vi har funnet systematiske oversikter som har oppsummert effekten av PEMF ved kneleddsartrose og korsryggsmerter. Dokumentasjonen ved fibromyalgi ser ut fra foreløpige søk ut til å være svært begrenset.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Hvis det er ønske om en metodevurdering av PEMF foreslår vi en forenklet metodevurdering med effekt/sikkerhet og helseøkonomi. Alle foreslåtte tilstander kan inkluderes.
- Det ville være nyttig om fagmiljøene gjøres kjent med at forslaget har kommet. At vi påpeker kunnskapshull, kan kanskje bidra å stimulere fagmiljøene til å gjennomføre relevant primærforskning og derigjennom bedre behandlingstilbudet for disse pasientene.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi

Generisk navn	Magnetisk bølgeterapi (<i>pulsed electromagnetic fields</i> , PEMF)
Produktnavn	PEMF
Produsenter	Swiss bionic solutions, https://www.swissbionic.com/ Centurion systems, www.pemfcenturion.com Curatron Ltd., www.curatron.net Ondamed, www.ondamed.net/en/

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Magnetisk bølgeterapi (<i>pulsed electromagnetic fields</i> – PEMF, eller <i>pulsed magnetic field therapy</i> – PEMF/PMFT), er et medisinsk utstyr som kan benyttes i og utenfor spesialisthelsetjenesten. Prinsippet er at magnetiske pulsjer inducerer elektriske signaler som stimulerer cellereparasjon gjennom blant annet å påvirke cellenes ioneutveksling. Effekten skal primært være reduksjon av smerte og inflammasjon. Utstyret kan sende pulsjer mot spesifikke områder/punkter eller gi en generell stimulering.
Potensiell nytte	PEMF blir ifølge produsentene benyttet ved en rekke ulike tilstander innenfor ortopedi, revmatologi og nevrologi, som for eksempel sportsskader, brudd, degenerative tilstander og kroniske smertetilstander. I tillegg benyttes det ifølge produsentene også ved psykiske tilstander som depresjon, posttraumatisk stresslidelse og inflammatoriske tilstander. Utstyret kan benyttes til hjemmebruk.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ifølge produsentene er dette en metode som ikke gir bivirkninger eller uønskede effekter, og som er et supplement til annen behandling. Det kan benyttes hos alle pasienter med unntak av pasienter med blødninger og pasienter med elektriske implantater som pacemaker.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Muskel- og skjelettplager forekommer svært hyppig i befolkningen og er en vesentlig årsak til sykefravær og uførhet. Forekomsten av moderat til sterke langvarig smerter (≥ 3 mnd.) i Norge er anslått til ca. 30 %. Halvparten av tilfellene med uførhet skyldes kronisk smerte (1). Den største andelen av disse tilfellene er smerter i muskel-skjelettsystemet. <u>Kneleddsartrose</u> Vanlige symptomer og tegn på kneleddsartrose er innskrenket bevegelighet, smerter og hovent kne. Forekomsten er sterkt aldersavhengig, og kvinner rammes oftere enn menn (1). I Nederland fant man en forekomst av radiologisk påvist kneleddsartrose på 20-40 % i aldersgruppen 70-80 år. Eksakt forekomst i Norge er ikke kjent. <u>Lumbago</u> Lumbago er en uspesifikk tilstand med smerter i korsryggen som er hyppig forekommende i befolkningen. Diagnosen baseres på sykehistorie, klinisk undersøkelse og eventuelle supplerende undersøkelser. Rutinemessig utredning med billediagnostikk er ikke anbefalt på generelt grunnlag, men kan være aktuelt for differensialdiagnostisk vurdering. <u>Fibromyalgi</u> Fibromyalgi er en av de vanligste årsakene til generaliserte smerter. Tilstanden rammer 2-3 % av befolkningen og forekommer rundt 6 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn (2). Tilstanden fører til utbredte muskelsmerter i store deler av kroppen. Smerter ledsages ofte av søvnvansker, kognitive forstyrrelser, psykiatriske og somatiske symptomer.

Dagens behandling	<u>Kneleddsartrose:</u> Dagens behandling ved kneartrose er i første omgang informasjon, trening, tilrettelagt arbeidssituasjon og evt. vektreduksjon. Videre er fysioterapi og medikamentell behandling (først og fremst paracetamol og antiinflammatoriske medikamenter) aktuelt. Ved alvorlige symptomer kan kirurgi være aktuelt (leddbevarende kirurgi eller protesekirurgi). Toppunkt for operasjon i Norge ligger på 70 år (1). Operasjon før 50 års alder er sjelden <u>Lumbago:</u> Medikamentell behandling (først og fremst paracetamol og antiinflammatoriske medikamenter), aktivitetstilpasning og manipulasjon blir ofte benyttet som behandling ved ryggsmarter. Effekten av spesifikk behandling med medikamenter, øvelser og manipulasjon har imidlertid vist seg å være liten ved uspesifikke ryggsmarter (1). Det er derfor anbefalt at medikamentell behandling må foreskrives ut fra en avveining av mulig effekt, inkludert placebo, samt risiko for bivirkninger og avhengighet. Ved akutte ryggsmarter er prognosen god uten behandling. Felles forståelse av problemstillingen mellom behandler og pasient anses viktig. <u>Fibromyalgi:</u> Behandlingen er ofte en kombinasjon av medikamentell og ikke-medikamentell behandling. Trening/øvelser/fysioterapi kan være effektivt. Noen kan ha nytte av kognitiv terapi. Ulike smertestillende medikamenter benyttes, og i noen tilfeller kan nevroleptika være aktuelt.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har gjort et orienterende litteratursøk etter oppsummert forskning på effekten av PEMF. På pasientpopulasjonen med kneleddsartrose fant vi tre systematiske oversikter fra de siste to årene som inkluderte 10-13 primærstudier. På korsryggsmerter fant vi to systematiske oversikter, én fra 2022 og én fra 2016, som hadde inkludert 6 og 13 primærstudier. Vi fant to systematiske oversikter som inkluderte en og samme primærstudie av fibromyalgi. Vi har laget en kort beskrivelse de identifiserte oversiktene under punkt 4.3.

Vi har funnet et utkast til NICE guidelines fra april 2022 hvor de har gjennomgått evidens for elektroterapi for artrose (3). Dette arbeidet inkluderer også helseøkonomi. Mange ulike metoder er inkludert i dette arbeidet, og det ser også ut til at PEMF er omtalt.

Av pågående studier viser vi et utvalg under punkt 4.2. Flere av de registrerte studiene var avsluttet for flere år siden uten at resultater var registrert publisert. Vi fant ingen pågående studier av populasjonen med fibromyalgi i databasene vi søkte.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
N=80, artrose	PEMF	Flere intervensjons/kontrollgrupper	Smerte, funksjon, livskvalitet etter 4 uker	NCT05151432	Rekrutterer, tentativ slutt 2022
N=100, artrose	PEMF	«Konvensjonell behandling»	Smerte, funksjon, bruskstatus	CTRI/2022/02/040147	Studie registrert i 2022
N=40, ryggsmerter	PEMF	Osteopat-behandling, osteopatbehandling/PEMF	Smerte, livskvalitet	NCT04704375	Fullført 2019
N=90, ryggsmerter	PEMF	3 grupper, konvensjonell behandling	Smerte, livskvalitet	NCT04859842	Tentativ ferdig rekruttert 2022

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<u>Kneleddsartrose:</u> Oversikt over oversikter fra 2022 som undersøkte effekt av PEMF ved artrose (4). Oversikten inkluderte 10 publikasjoner som alle omhandlet kneleddsartrose. Forfatterne konkluderte med at PEMF har kortsiktig effekt på smerte og funksjon, men evidensgrunnlaget er ikke tilstrekkelig pga. heterogene studier, få deltakere og suboptimale studiedesign. Systematisk oversikt fra 2021 som inkluderte 10 randomiserte kontrollerte studier med artrose (alle inkluderte kneleddsartrose) med totalt 614 pasienter (5). De fant bedring i smerter, stivhet, fysisk funksjon ved PEMF. Meta-analyse fra 2021 som undersøkte effekt av PEMF på kneleddsartrose (6). De inkluderte 13 studier med 914 pasienter. De konkluderte med at PEMF gir smertelindring på kort sikt, men at det ikke er bedre enn annen konservativ behandling som for eksempel fysioterapi. <u>Korsryggsmerter:</u>

	Systematisk oversikt og metaanalyse fra 2022 som undersøkte effekt av PEMF på korsryggsmerter (7). De inkluderte 14 studier med 618 pasienter. De konkluderte med at PEMF har effekt på smerte, men ikke på funksjon. Systematisk oversikt fra 2016 som undersøkte effekt av PEMF ved korsryggsmerter (8). De inkluderte 6 RCTer og fant noe effekt på smerte og funksjon. De konkluderte med at mer forskning trengs for å trekke konklusjoner. <u>Fibromyalgi:</u> En eldre systematisk oversikt (2012) undersøkte effekt av såkalt «whole-body devices» med PEMF (9). De fant totalt 11 studier, hvorav 4 var randomiserte. Én av studiene inkluderte pasienter med fibromyalgi. Forfatterne konkluderte med at mer forskning trengs. En systematisk oversikt som blir referert til av forslagsstiller (men som vi ikke identifiserte i vårt søk) fra 2018 inkluderte flere ulike intervensjoner, blant annet PEMF, på fibromyalgi (10). Én av de inkluderte studiene omhandlet PEMF og er også inkludert i oversikten fra 2012 (9).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant
4.5 Referanser	

5. Versjonslogg

ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.09.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Referanser

1. Veileder i fysikalsk medisin og rehabilitering: Helsebiblioteket [lest 05.09.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/fysikalsk-medisin/muskel-og-skjelettplager/kne/artrose-i-kne-og-hofte>
2. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults: UpToDate [oppdatert 28.04.2022; lest 05.09.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromyalgia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Osteoarthritis - assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
4. Markovic L, Wagner B, Crevenna R. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on outcomes associated with osteoarthritis : A systematic review of systematic reviews. Wien Klin Wochenschr 2022;134(11-12):425-33.
5. Tong J, Chen Z, Sun G, Zhou J, Zeng Y, Zhong P, et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Res Manag 2022;2022:9939891.
6. Viganò M, Perucca Orfei C, Ragni E, Colombini A, de Girolamo L. Pain and Functional Scores in Patients Affected by Knee OA after Treatment with Pulsed Electromagnetic and Magnetic Fields: A Meta-Analysis. Cartilage 2021;13(1_suppl):1749s-60s.
7. Sun X, Huang L, Wang L, Fu C, Zhang Q, Cheng H, et al. Efficacy of pulsed electromagnetic field on pain and physical function in patients with low back pain: A systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2022;36(5):636-49.
8. Andrade R, Duarte H, Pereira R, Lopes I, Pereira H, Rocha R, et al. Pulsed electromagnetic field therapy effectiveness in low back pain: A systematic review of randomized controlled trials. Porto Biomed J 2016;1(5):156-63.
9. Hug K, Rösli M. Therapeutic effects of whole-body devices applying pulsed electromagnetic fields (PEMF): a systematic literature review. Bioelectromagnetics 2012;33(2):95-105.
10. Honda Y, Sakamoto J, Hamaue Y, Kataoka H, Kondo Y, Sasabe R, et al. Effects of Physical-Agent Pain Relief Modalities for Fibromyalgia Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Res Manag 2018;2018:2930632.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi (PEMF) for behandling av muskel og skjelettplager	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling er, som søkeren oppgir, treningsterapi, mestringsstrategier og medikamentell behandling. I en viss grad tilbys dette i spesialisthelsetjenesten, men mye av det foregår i primærhelsetjenesten eller ved rehabiliteringssentre.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Søkeren foreslår PEMF som en tilleggsbehandling, og argumenterer for at denne bør finne sted i spesialisthelsetjenesten. Sett fra fysioterapiens ståsted, ville det hos oss ikke vært mulig å gi like mange behandlinger som man har gitt i effektstudiene det refereres til, og dette reiser tvil om hvilket utbytte pasientene ville fått. Dersom den ble innført, ville metoden bli brukt som et tillegg til dagens behandling, eventuelt kombinert med avspenningsøvelser. Likevel ville den neppe fått en sentral rolle, ettersom det legges stor vekt på pasientenes egen aktivitet (læring, trening, refleksjon) i rehabilitering for de nevnte pasientgruppene. Det kliniske behovet for metoden i spesialisthelsetjenesten er derfor usikkert.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	For å innføre metoden er det viktig å vurdere risiko for uventede hendelser. I litteraturen som er oppgitt av søkeren, rapporteres det om blodtryksfall hos flere av pasientene, samt at behandlingen kan påvirkes negativt

	av elektromagnetiske forhold i omgivelsene. Dette bør undersøkes nøyer dersom man vurderer å innføre metoden.
--	---

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Fysioterapiavdelingen	Aarid Olsen, fysioterapeut, PhD Arbeider med FoU og smertebehandling

Skjemaet er vurdert og godkjent av avdelingssjef Else Sterndorff ved Fysioterapiavdelingen, HUS.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi for behandling av muskel og skjelettplager (PEMF)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling er treningsterapi (kondisjon – og evt. styrketrening), opplæring i mestringsstrategier, informasjon og evt. medikamentell behandling. Flertallet av denne pasientgruppen får tilbud om slik behandling i primærhelsetjenesten.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	PEMF er passiv bløtvevsbehandling. Ved kroniske smertetilstander anbefales aktiv behandling med trening og opplæring i mestringsstrategier. Passiv bløtvevsbehandling er ikke i tråd med gjeldende anbefalinger. Det er derfor ikke behov for denne behandlingen i spesialisthelsetjenesten.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Metoden vurderes ikke aktuell for pasienter i vår avdeling
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Revmatologisk avdeling	Liv Turid Bertelsen Revmatolog/overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi (PEMF) for behandling av muskel og skjelettplager	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	PEM anses som passiv lokal bløtvevsbehandling, og denne type behandling for langvarig utbredt smerte som fibromyalgi strider mot dagens praksis som anbefaler en mer helhetlig tilnærming med psykoedukasjonen om smertesystem, kroppslige funksjoner og hjelp til å ta aktive valg.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det vises til en RCT fra 2009 som kun har 12 måneders oppfølging med gjentatte behandlinger, det foreligger ikke evidens for vedvarende effekter. For mer lokal avgrensede smertetilstander, foreligger det ikke dokumentasjon på at PEM er mer effektivt enn standard øvelser/trening. Størsteparten av denne pasientgruppen behandles ikke i spesialisthelsetjenesten.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nei
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Avd. for fysikalsk medisin og rehabilitering	My Torkildsen, avd.sjef/avd.overlege Ståle Mathiassen, legespesialist

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi for behandling av muskel og skjelettplager (PEMF)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert kunnskapsbasert praksis er helhetlig tilnærming med treningsterapi, psykoedukasjon og evt medikamentell behandling. I en viss grad tilbys disse tjenestene i spesialisthelsetjenesten inkl private rehabiliteringsinstitusjoner med avtale med Helse Vest, men mye av det foregår i primærhelsetjenesten.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	PEMF foreslås som en tilleggsbehandling, og det argumenteres for at denne bør finne sted i spesialisthelsetjenesten. PEM er en passiv lokal bløtdelsbehandling, og strider mot anbefalt kunnskapsbasert praksis både for generaliserte og mer lokaliserte smertetilstander. Det finnes ingen dokumentasjon for varig effekt. Kunnskapsbasert praksis i sykehus bør vektlegge pasientenes egen aktivitet og psykoedukasjon (læring, trening, refleksjon). Det vurderes på bakgrunn av dette å ikke være behov for metoden i spesialisthelsetjenesten.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Kunnskapsgrunnlaget vurderes svakt, og likeledes gevinsten sammenlignet med andre tilnærminger. Vurderes ikke aktuell for våre pasienter.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	ReHabiliteringsklinikken	Kjersti A Erdal Klinikkdirektør/ legespesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_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.).

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 156-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_111 Ublituksimab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: intravenøs infusjon.
- Ublituksimab er tredje generasjon kimærisk anti-CD20 monoklonalt antistoff.
- Multippel sklerose (MS) er en kronisk sykdom i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg).
- Omkring 85% av pasientene har RRMS, hvor det er episoder (attakker) med nevrologiske symptomer, f.eks. nedsatt kraft i en arm eller ben, føleforstyrrelser, nedsatt syn på et øye eller manglende styring av bena.
- Forekomst 203 per 100.000 innbyggere (tall fra norsk studie 2014). Dermed omtrent 10.500 pasienter med MS og omtrent 400 nye tilfeller oppdages årlig. Sykdommen bryter hyppigst ut i alderen mellom 20 og 45 år og forekommer omtrent dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn.
- Identifisert to kliniske studier hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket forslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Et innspill (se vedlegg).

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglige retningslinje for multippel sklerose kan påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Det er flere legemidler i anti-CD20 gruppen.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.09.2022.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ublituksimab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04

Virkestoffnavn: ublituksimab

Handelsnavn: -

Legemiddelform: intravenøs infusjon

MT-søker/innehaver: TG Therapeutics (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

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sykdom i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg). Symptomene skyldes inflammasjon (betennelsesforandringer) i avgrensede områder av hjernen og ryggmarg (plakk). Disse forandringene medfører at isoleringen omkring nervetrådene, såkalte myelinskjeder, primært i sentralnervesystemets hvite substans, men også i den grå substans (i storhjernen, lillehjernen, hjernestammen og ryggmargen) blir ødelagt, og nervetrådene ødelegges. Dermed kan signaler fra hjernen til f.eks. øyemusklér, armer, ben og blære ikke komme frem, og funksjonen nedsettes.

Omkring 85% av pasientene har den såkalte relapserende remitterende MS (RRMS), hvor det er episoder (attakker) med nevrologiske symptomer, f.eks. nedsatt kraft i en arm eller ben, føleforstyrrelser, nedsatt syn på et øye eller manglende styring av bena. Symptomene utvikles over timer til få dager, og avtar etter uker til måneder, i starten ofte fullstendig, men senere i sykdomsforløpet kun delvis. Sykdomsforløpet varierer mye, fra lette tilfeller med få attakker og uten vesentlig invaliditet til alvorlige tilfeller med rask utvikling av total invaliditet. Ved begynnelsen av sykdommen er det svært vanskelig å forutsi sykdomsforløpet på lang sikt (3).

En norsk studie fra 2014 viser forekomst på 203 per 100.000 innbyggere. Samlet betyr det at det i Norge er omtrent 10.500 pasienter med MS, og omtrent 400 nye tilfeller oppdages årlig. Sykdommen bryter hyppigst ut i alderen mellom 20 og 45 år, og forekommer omtrent dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2017 (5).

Man kan skille mellom sykdomsmodulerende behandling og attackbehandling. Ved attack bør pasientene behandles med metylprednisolon oralt 1200 mg per dag eller intravenøst 1000 mg per dag i 3-5 dager. Valg av sykdomsmodulerende behandling bestemmes i samråd med pasientene og baseres utfra ulike faktorer. Se nasjonale behandlingsretningslinjer (5).

Sykehusinnkjøp HF/LIS har inngått avtaler for innkjøp av immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS (6). I anbefalingene fra anbudet er aktuelle legemidler gruppert og rangert etter behandlingskostnader. Behandling av pasienter med MS krever tett oppfølging og tverrfaglige tiltak. Symptomatisk behandling og rehabilitering som lindrer plager og bedrer funksjon står sentralt (7).

Virkningsmekanisme

Tredje generasjon kimærisk anti-CD20 monoklonalt antistoff. Den spesifikke glykosyleringsprofilen til ublituximab gir den potent antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet mot CD20-positive tumorceller.

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Ublituximab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Personer i alderen 18-55 år med aktiv RRMS (n= 549)	Ublituximab intravenøst + placebo oralt	Teriflunomid oralt + placebo intravenøst	Annualized Relapse Rate (ARR)	NCT03277261 Fase III ULTIMATE 1-studien	Resultater foreligger.
Personer i alderen 18-55 år med aktiv RRMS diagnose (n= 545)	Ublituximab intravenøst + placebo oralt	Teriflunomid oralt + placebo intravenøst	ARR	NCT03277248 Fase III ULTIMATE II-studien	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Per 2. mai 2022 er 17 virkestoffer for behandling av MS registrert i Nye metoder, totalt 31 "metoder". De fleste gjelder RRMS.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. CHMP agenda April 2022, European Medicines Agency [oppdatert 22.04.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2022-meeting_en.pdf
2. Ublituximab, Specialist Pharmacy Service [oppdatert Desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ublituximab/>
3. Multipel sklerose, Felleskatalogen [oppdatert 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/multipel-sklerose>
4. Multipel sklerose, NHI.no [lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/multipel-sklerose/multipel-sklerose-oversikt/?page=3>
5. Nasjonal faglig retningslinje multipel sklerose, Helsedirektoratet [oppdatert 30.05.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose/atakkbehandling-ved-multipel-sklerose-ms#pasienter-med-mistenkt-atakk-av-multipel-sklerose-ms-bor-vurderes-og-eventuelt-motta-atakkbehandling-sa-raskt-som-mulig>
6. Multipel sklerose (MS), Sykehusinnkjøp [lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/multipel-sklerose-ms#anbefalinger--avtaleprodukter>
7. T6.5.1 Multipel sklerose, Norsk legemiddelhåndbok [oppdatert 01.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_111 Ublituksimab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Rituksimab, kladribin Kladribin
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er stort behov for anti CD20-antistoffer som medikamentgruppe. Ublituksimab kan være en fordel for bruk hos noen MS-pasienter som ikke kan behandles med annet anti CD20-antistoff Metoden er et nytt alternativ innen en gruppe medikamenter som nå brukes mye mot RRMS, og delvis mot progressive MS-former. Det er ingen åpenbare fordeler i sammenligning med andre CD20-antistoffer; rituksimab/okrelizumab/ofatumumab, men ingen åpenbare ulemper heller, med et forbehold om noe usikkerhet mht. denne behandlingens sikkerhet mot alvorlige infeksjonsbivirkninger (se under)
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Rent medisinsk for hele medikamentgruppen (anti CD20) mot RRMS/ynge pasienter med progressiv MS er målgruppen flere tusen MS-pasienter i Norge. Hvis andre «høyeffektive» sykdomsbegrensende MS-behandlinger finnes bedre helseøkonomisk sett, vil målgruppen derimot være et lite antall (få titall) som ikke kan bruke annen høyeffektiv MS-behandling.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er en usikkerhet rundt sikkerhet, spesielt alvorlige infeksjon. En bør avvente EMA sin vurdering av dette, også fordi EMA også har tilgang til andre sikkerhetsdata.
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitessykehus	Nevroklubnikken og Nasjonal kompetansetjeneste for MS	Lars Bø, Overlege Leder, NKMS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_111

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 multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det er flere legemidler i anti-CD20 gruppen.

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

Navn: Hege Wang
E-post: hege.wang@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.9.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 157-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_112 Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Canakinumab hindrer IL-beta induisert genaktivering og produksjon av inflammatoriske mediatorer som er av betydning i en rekke betennelsessykdommer.
- Schnitzler syndrom er en sjelden autoinflammatorisk tilstand. Antas at sykdommen skyldes overproduksjon av immunglobuliner og endringer i cytokiner som spiller en viktig rolle i immunforsvaret. Noen av symptomene: elveblest, residiverende feber ledsaget av frysninger og nattesvette, beinsmerter i legger og hofter, samt leddgikt.
- Prevalens rapport til å være under 1 per 1.000.000. Sykdom første gang beskrevet i 1972 og til 2014 var 281 tilfeller beskrevet. Liten overvekt av menn i pasientpopulasjon og gjennomsnittsalderen for sykdomsdebut er 51 år.
- Dagens behandling er i stor grad utprøvende og en lang rekke betennelsedempende legemidler har vært forsøkt. Best effekt har vært oppnådd med interleukinhemmere, der anakinra er hyppigst beskrevet som svært effektiv. Behandlingen gir bare delvis eller midlertidig bedring av symptomer.
- Canakinumab er vurdert / bestilt for andre indikasjoner. Er tidligere metodevurdert for familiær middelhavsfeber, men ikke innført.
- Identifisert to kliniske studier som begge er avsluttet.
- Legemiddelverket forslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: To innspill (se vedlegg).

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Et innspill (se vedlegg)

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne pasienter med Schnitzler syndrom

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AC08

Virkestoffnavn:
canakinumab

Handelsnavn: Ilaris (1)

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløsning med mer

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharm Limited
(1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Hudsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Schnitzler syndrom er en sjelden autoinflammatorisk tilstand (2). Den eksakte underliggende årsaken til tilstanden er foreløpig ukjent. Det antas at det skyldes overproduksjon av immunglobuliner og endringer i cytokiner. Immunglobuliner og cytokiner er proteiner som spiller en viktig rolle i immunforsvaret og bidrar til at bakterier, virus og andre stoffer som er fremmede og kan være skadelige ødelegges.

Første symptom på Schnitzler syndrom er elveblest (2). Andre symptomer kan være residiverende feber ledsaget av frysninger og nattesvette, beinsmerter i legger og hofter, samt leddgikt som påvirker de store leddene (hofter, knær, håndledd og ankler). Unormal forstørrelse av lymfeknuten, forstørrelse av lever og/eller milten har også blitt observert. Sykdomsprogresjonen avhenger av om lymferelaterte komplikasjoner oppstår.

Prevalensen av Schnitzler syndrom er rapporter til å være under 1 per 1 000 000 (3). Sykdommen ble først beskrevet i 1972, og til 2014 var 281 tilfeller av Schnitzler syndrom beskrevet (8). Det er en liten overvekt av menn i pasientpopulasjonen og gjennomsnittsalderen for sykdomsdebut er 51 år.

Dagens behandling

Per i dag foreligger ingen nasjonale eller internasjonale behandlingsretningslinjer. Behandlingen er i stor grad utprøvende og en lang rekke betennelsedempende legemidler har vært forsøkt. Antihistaminer, NSAIDs, steroider, kolkisin og hydroxyklorokin er blant de legemidler som har vist delvis effekt. Best effekt har vært oppnådd med interleukinhemmere, der Kineret®(anakinra) er hyppigst beskrevet som svært effektiv (8). Behandlingen gir bare delvis eller midlertidig bedring av symptomer (3).

Virkningsmekanisme

Canakinumab binder med høy affinitet spesielt til human IL-1 beta og nøytraliserer den biologiske aktiviteten av IL-1 beta ved å blokkere interaksjonen med IL-1 reseptorer. Canakinumab hindrer på denne måten IL-1 beta induisert genaktivering og produksjon av inflammatoriske mediatorer som er av betydning i en rekke betennelsessykdommer. (4)

Tidligere godkjent indikasjon

-Autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn ≥ 2 år (4)

-Behandling av aktiv Stills sykdom, inkl. Stills sykdom i voksen alder (AOSSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter ≥ 2 år, hvor NSAID og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. (4)

-Symptomatisk behandling av voksne med hyppige anfall av arthriti urica (minst 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene), hvor NSAID og kolkisin er kontraindisert, ikke er tolerert eller ikke gir tilfredsstillende respons, samt der hvor gjentatte kurer av kortikosteroider ikke er egnet. (4)

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med Schnitzler syndrom (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra og med 18 år med diagnostisert Schnitzler syndrom N= 20	Canakinumab 150 mg administrert som subkutan injeksjon ved dag 0 og vurdering av behandlingsrepons på dag 7. Mulighet for ytterlige administreringer ved tilbakefall i påfølgende åpen studie.	Placebo administrert som subkutan injeksjon på dag 0 og vurdering av behandlingsrepons på dag 7. Mulighet for ytterlige administreringer ved tilbakefall i påfølgende åpen studie.	Andel av pasienter med fullstendig klinisk respons på dag 7 sammenlignet med pasienter i placebogruppen	NCT01390350 ILESCH Fase II	Avsluttet Andelen pasienter med fullstendig klinisk respons på dag 7 var signifikant høyere ($p=0,001$) i canakinumabarmen (5 av 7) sammenlignet med placebogruppen (0 av 13). Publisert av Krause et al 2017 .
Pasienter fra og med 18 år med Schnitzler syndrom og som har blitt eller behandles med anakinra N=8	Canakinumab 150 mg eller 300 mg administrert som subkutan injeksjon månedlig i 6 måneder	Ingen, enarmet studie	Fullstendig klinisk respons på dag 14	NCT01276522 Fase II	Avsluttet Resultater er publisert .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se Nyemetoder ID2019_087 og ID2020_025
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel. (6, 7)

4. Referanser

- European Medicines Agency. CHMP agenda of the 08-11 November 2021 meeting EMA/CHMP/759951/2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-8-11-november-2021_en.pdf
- Genetic and rare diseases information center (GARD). Schnitzler syndrome. Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12390/schnitzler-syndrome> [hentet 10. juni 2022]
- Orphanet. Schnitzler syndrome. Tilgjengelig fra: https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=37748 [oppdatert januar 2011; lest 10.06 2022].
- European Medicines Agency. Preparatomtale Ilaris. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/SpcRedirectToEma.aspx?procNumber=EMEA/H/C/1109> [hentet 16. juni 2022]
- Betrains A, Staels F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in schnitzler syndrome: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Aug;50(4):636-642. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.002
- Canakinumab for Schnitzler syndrome. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 33346.
- Canakinumab: Ilaris · Schnitzler syndrome - first-line in adults [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021; lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/canakinumab/>
- de Koning HD. Schnitzler's syndrom: lessons from 281 cases. Clin Transl Allergy, 2014;4:41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41. eCollection 2014

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_112 Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens best etablert behandling er terapi med interleukin- 1 hemmer Komparator er anakinra (Kineret)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Anakinra fungerer utmerket som behandling hos pasienter med Schnitzler syndrom. Imidlertid har et mindre antall pasienter ikke tilstrekkelig effekt av anakinra behandling selv om dosering økes til 200 mg daglig sc (anbefalt 100 mg maks) grunnet kort halveringstid (mellom 4-6 timer) eller bivirkninger (hovedsakelig lokale irritasjoner i innstikksområdet eller generell allergisk reaksjon). Schnitzler pasienter med manglende anakinra effekt eller intoleranse reaksjoner mot anakinra anses som kandidater for canakinumab. Begge preparater har samme angrepspunkt mot sykdommen (IL-1 blokade).
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Anses som sjelden sykdom. Antall pasienter med Schnitzler syndrom i Norge er ikke kjent for meg, etter litteratur søk i pubmed systemet heller ikke funnet prevalens eller insidens tall. Antall pasienter i Norge sikker <500 (estimert muligens 30-50 i Norge). Behov for canakinumab estimeres med maksimal 10 pasienter i Norge.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Grunnet pris bør canakinumab ikke være første valg her.
--	---

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Stavanger universitetssjukehus	Revmatologisk avdeling	Klaus Wildhagen, avd overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne pasienter med Schnitzler syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Anakinra 100 mg s.c. daglig er førstehåndsmiddel og er rapportert å ha god effekt hos de fleste Schnitzler-pasienter. Tocilizumab og canakinumab har også vist god effekt i studier og benyttes hvis anakinra har utilstrekkelig effekt eller bivirkninger. Sammenlignende studier foreligger ikke. Anakinra og tocilizumab bør således være komparator til canakinumab i en evt. metodevurdering.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Schnitzlers syndrom er behandlingskrevende. Det ser ut til at en liten andel pasienter har utilstrekkelig effekt eller bivirkninger av anakinra. Både interleukin 1-reseptorantagonister (per i dag kineret og canakinumab) samt IL-6-antagonist (tocilizumab) har effekt og bør være tilgjengelig for pasientgruppen. Av disse er per i dag anakinra best utprøvd, og er per i dag prismessig gunstigere enn canakinumab. Således kan canakinumab være tilgjengelig som annenhåndsmiddel.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ekstremt sjelden tilstand (to kasuistikker er publisert i Norge så langt)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)	
--	--

-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Revmatologisk avdeling	Karstein Haldorsen, overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: ID 2022_112: Canakinumab (Ilaris) – Schnitzler syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Anakinra (Kineret) er første valg hos de få pasientene vi har i dag. Dersom de ikke har tolerert dette, har vi hos noen forsøkt Canakinumab med god effekt. Som komparator bør en bruke 1) corticosteroider eller 2) anakinra.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja. Mange sliter med daglige sprøyter (anakinra) som kan være aktuelt hos de med hyppige anfall. Noen tolerere det ikke og får ulverasjoner på innstikkstedet. Her vil canakinumab være et godt alternativ med behandling hver 8. uke. Bruk av corticosteroider over tid medfører uakseptable bivirkninger, spesielt dersom man har et bedre alternativ.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nei
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS, Rikshospitalet	Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer	Ingvild Nordøy

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_112

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar. Overført fra folketrygden

Saksnummer 158-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske for subkutan injeksjon
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Myelomatose, eller beinmargskreft, er en sjelden og alvorlig kreftform som kjennetegnes av ukontrollert vekst i en bestemt gruppe av beinmargens celler, plasmacellene. Karakteristisk for benmargskreft er opphopning av myelomceller i benmargen.
- Teclistamab er et bispesifikt antistoff som binder et protein som heter BCMA på overflaten av myelomatoseceller og CD3-proteinet på T-celler. Ved å binde begge proteiner vil dette føre til T-celleaktivering som deretter vil drepe myelomatosecellene.
- Det er identifisert en fase II-studie som det foreligger resultater ifra og som estimeres avsluttet i desember 2024.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter med relapserende og refraktær myelomatose (RRMM) som kan være aktuelle for behandling med teclistamab.
- Det er vurdert/bestilt vurdering av mange ulike virkestoffer for behandling av RRMM. Det er også gitt oppdrag om en fullstendig metodevurdering (ID2019_072).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra det firma som er innehaver av markedsføringstillatelsen:

- Janssen har per i dag (06.09.2022) sendt dokumentasjon til fem metodevurderinger som fortsatt ikke har fått saksbehandler hos Statens legemiddelverk (SLV). To av dokumentasjonspakkene for metodevurderinger ble sendt i 2021.
- Janssen mottok metodevarsel 19. august 2022 for teclistamab, kun fem dager før markedsføringstillatelse (MT) ble innvilget. Vanligvis varsler SLV 6-12 måneder før et legemiddel forventes markedsført i Norge.
- På bakgrunn av de store forsinkelsene i saksbehandlingen hos SLV ønsker Janssen å gi innspill til metodevarslet med håp om å bidra til at Tecvayli blir raskt tilgjengelig for norske pasienter. Vi ønsker også dialog om hvordan metoden kan tas i bruk mens metodevurdering pågår, for å unngå ytterlige forsinkelser.
- Teclistamab er det første bispesifikt antistoff som fikk innvilget MT til behandling av tungt forbehandlede pasienter med residiverende og refraktær benmargskreft 24. august 2022 via akselerert godkjenning.
- SLV foreslår en forenklet analyse på samme måte som for Blenrep (ID2020_055). Janssen er usikker på hva SLV og Bestillerforum forventer seg av en slik analyse og hvordan vi som leverandør på best mulig måte kan imøtekomme en bestilling på dokumentasjon til forenklet metodevurdering. Med innføring av Blenrep 29. august 2022 tror vi at en forenklet metodevurderingsprosess vil kunne gi et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag. Janssen forventer at en forenklet metodevurdering vil kunne bidra til raskere saksgang enn et C løp.

NYE METODER

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Handlingsprogram maligne blodsykdommer, sist oppdatert 23.12.2021. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.09.2022.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Teclistamab til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01F Virkestoffnavn: Teclistamab Handelsnavn: - Legemiddelform: Injeksjonsvæske for subkutan injeksjon MT-søker/innehaver: Janssen-Cilag (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer: Blod-, beingmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ 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](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 indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose, eller beinmargskreft, er en sjelden og alvorlig kreftform som kjennetegnes av ukontrollert vekst i en bestemt gruppe av beinmargens celler, plasmacellene. Karakteristisk for beinmargskreft er opphopning av myelomceller i benmargen. Cellene er identiske og produserer uhemmet store mengder av samme immunoglobulin. Myelomceller som vokser i benmargen kan fortrenge produksjonen av andre normale blodceller. Myelomatose kan ha et svært ulikt forløp fra person til person, avhengig av lokasjon og hvor langt sykdommen har utviklet seg, men myelomatose er fortsatt i de aller fleste tilfeller en uheldbereglig sykdom. Sykdommen kan være relapserende (gjentatte tilbakefall) og/ eller refraktær (resistent mot behandling). (3)

Det er stor heterogenitet i prognosen. Median overlevelsen var tidligere 3-5 år, men mye tyder på at overlevelsen nå er betydelig lenger. Andelen som fortsatt lever fem år etter diagnose har økt fra 35% i 2002 til 56% i 2018. I 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 296 menn og 210 kvinner. (4)

Det er usikkert hvor mange norske pasienter med relapserende og refraktær myelomatose (RRMM) som kan være aktuelle for behandling med teclistamab.

Dagens behandling

Behandling av myelomatose er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert i 2021 (4).

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler, ofte i kombinasjon: høydose kjemoterapi med autolog (pasientens egne) stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (imider) og proteasomhemmere, samt andre typer legemidler som f.eks. antistoffer mot CD38. Behandlingen kan ofte strekke seg over mange behandlingslinjer. Ved tilbakefall av sykdom er det mange aspekter som vil ha betydning for valg av behandling, inkludert pasientens alder, allmenntilstand, komorbiditeter, samt pasientens respons på og toleranse for tidligere behandlinger, i tillegg til refusjonsstatus i Nye metoder. (4)

Virkningsmekanisme	Teclistamab er et bispesifikt antistoff som binder et protein som heter BCMA på overflaten av myelomatoseceller og CD3-proteinet på T-celler. Ved å binde begge proteiner vil dette føre til T-celleaktivering som deretter vil drepe myelomatosecellene.
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Relapsed or refractory multiple myeloma - fourth-line monotherapy (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie uten kontrollarm

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne over 18 år av begge kjønn med relapserende og refraktær myelomatose som hadde mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer (n = 192)	Teclistamab subkutan	Ingen	Total responsrate (ORR) etter opptil 2,9 år Viktige sekundære: PFS, OS, helse relatert livskvalitet (EQ-5D)	NCT04557098 Fase II MajesTEC-1	Pågående Primær avslutningsdato: november 2021 Estimert dato for studieslutt: desember 2024 Resultater tilgjengelige (5)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det er vurdert/bestilt vurdering av mange ulike virkestoffer for behandling av RRMM, se Nye metoder - Det er bestilt en fullstendig metodevurdering for samme indikasjon, se Nye metoder ID2019_072
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1,6).

4. Referanser

1. Teclistamab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2022; lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/teclistamab/>
2. Orphan designation for the treatment of multiple myeloma: European Medicines Agency; [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202331>.
3. Benmargskreft (myelomatose) [Available from: <https://www.kreftlex.no/Myelomatose>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonal faglig retningslinje). 2021.
5. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022.
6. (NIHRIO) NifHaCRIO. Teclistamab for previously treated relapsed or refractory multiple myeloma. 2022.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_113

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.).

Handlingsprogram maligne blodsykdommer, sist oppdatert 23.12.2021

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: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.9.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_113
Metodens tittel:	Teclistamab Behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Nikolas Weise
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen-Cilag
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Nweise1@its.jnj.com / +47 407 02 004

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Janssen har per i dag sendt dokumentasjon til fem metodevurderinger som fortsatt ikke har fått saksbehandler. To av dokumentasjonspakkene for metodevurderinger ble sendt i 2021. ¹ Janssen mottok metodevarsel 19. august 2022 for Tecvayli (teclistamab), kun fem dager før markedsføringstillatelse ble innvilget. Vanligvis varsler Statens Legemiddelverket (SLV) 6-12 måneder før et legemiddel forventes markedsført i Norge. ² På bakgrunn av de store forsinkelsene i saksbehandlingen hos SLV ønsker Janssen å gi innspill til metodevarslet med håp om å bidra til at Tecvayli blir raskt tilgjengelig for norske pasienter. Vi ønsker også dialog om

¹ ID2018_007, sent 5. oktober 2021; ID2019_079, sent 16. mars 2022, ID2021_029, sent 22. desember 2021; ID2020_035, sent 09. mai 2022. ID2021_143, sent 15.07.2022 har status «under vurdering», uten at Janssen mottok bekreftelse om at dokumentasjon er komplett.

² <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevarsling>.

hvordan metoden kan tas i bruk mens metodevurdering pågår, for å unngå ytterlige forsinkelser.

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulikt forløp. Målet med behandlingen er økt sykdomskontroll, forlenget overlevelse og bedret livskvalitet. Sykdommen kan ikke kureres med dagens behandling. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid.³ Tecvayli er det første bispesifikt antistoff som fikk innvilget markedsføringstillatelse til behandling av tungt forbehandlete pasienter med residiverende og refraktær benmargskreft 24. august 2022 via akselerert godkjenning.

Effekten av Tecvayli ble evaluert i MAJESTEC-1, en studie med 165 pasienter der 77,6% hadde trippelrefraktær myelomatose. Etter en median oppfølgingstid på 14,1 måneder hadde 63.0% av pasientene respons på Tecvayli monoterapi. Median varighet av respons var 18,4 måneder (95% KI; 14.0 til kan ikke anslås), og median varighet av progresjonsfri overlevelse var 11,3 måneder (95% KI; 8,8 til 17,1). 22.7% av pasientene oppnådde negativitet på minimal restsykdom (MRD), en prediktor for prognose. Tecvayli ble godt tolerert med kun to pasienter som stoppet behandling på grunn av bivirkninger.⁴ Janssen mener at det er viktig at systemet tilrettelegger for at metoder til pasienter med et stort behov for nye behandlinger innføres raskt.

SLV foreslår en forenklet analyse på samme måte som for Blenrep (ID2020_055). Janssen er usikker på hva SLV og Bestillerforum forventer seg av en slik analyse og hvordan vi som leverandør på best mulig måte kan imøtekomme en bestilling på dokumentasjon til forenklet metodevurdering. En forventningsavklaring i forkant ville bidra til at vi som leverandør kunne gitt et mer optimalt innspill til metodevarselet og forslaget fra SLV om forenklet metodevurdering. Janssen henvendte seg derfor til SLV for å komme i dialog. Janssen tar til etterretning at SLV ikke ønsket dialog med Janssen på dette punktet, men opplyste om at en stor del av saksbehandlingstiden for Blenrep var ventetid på oppstart av saksbehandling. Med innføring av Blenrep 29. august 2022 tror vi at en forenklet metodevurderingsprosess vil kunne gi et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag. Janssen forventer at en forenklet metodevurdering vil kunne bidra til raskere saksgang enn et C løp.

Vi er kjent med at både SLV og en arbeidsgruppe i Nye metoder jobber med effektivisering av saksbehandlingen⁵, og håper at disse vil bidra til at Tecvayli raskt kan komme i bruk hos pasienter som har behov for ny behandling. Til informasjon har Janssen også tatt kontakt med Sykehusinnkjøp, avdeling Nye metoder og arbeidsgruppen i Nye metoder for å diskutere muligheter for midlertidig bruk av metoder som er til vurdering.

Vi imøteser videre dialog og samarbeid slik at Tecvayli raskt kan tas i bruk av norske pasienter både imens og etter metodevurdering.

³[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_055%20Belantamab%20mafodatin%20til%20behandling%20av%20myelomatose%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_055%20Belantamab%20mafodatin%20til%20behandling%20av%20myelomatose%20(metodevarsel).pdf).

⁴ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203478?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

⁵ <https://nyemetoder.no/om-systemet/videreutvikling-av-nye-metoder-oppfolging-etter-evalueringen;>
<https://legemiddelverket.no/nyheter/vil-forbedre-arbeidsprosessene-knyttet-til-metodevurderinger>

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Metoden var i bruk i sammenheng med et compassionate use program frem til innvilgelse av norsk markedsføringstillatelse. Janssen er ikke kjent med at metoden ble brukt utover programmet.

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

Behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

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

-

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

-

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

-

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

Markedsføringstillatelse ble innvilget 24. august 2022.

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Janssen er innehaver av markedsføringstillatelsen for Tecvayli.

Saksnummer 159-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført virkestoffet til andre indikasjoner (se for eksempel [ID2018_101](#), [ID2019_05](#), [ID2019_082](#)).
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske.
- Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkerer reseptorene for to cytokiner, interleukin-4 og interleukin-13.
- Prurigo nodularis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert av mange, kløende papler eller knuter i huden. Kløen er intens og kan gå utover livskvaliteten.
- Forekomsten er ukjent, men antas å være relativt sjelden. Usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Det finnes ikke en kur mot tilstanden, behandling går på å lindre kløen. Ved uttalte og alvorlige plager kan immundempende medisiner som cyklosporin og metoreksat være aktuelle.
- Det er identifisert to fase III-studier som er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (2) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.2.2018. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (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: D11AH05 Virkestoffnavn: dupilumab Handelsnavn: Dupixent Legemiddelform: Injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: Sanofi (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Hudsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

*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

Prurigo nodularis (PN) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert av mange, vanligvis symmetrisk lokaliserte hyperkeratotiske og uttalt kløende papler eller knuter i huden. Utslettet utvikles etter kløing, som regel på ben, armer, rygg eller/og nakke. Kløen er intens, ofte periodevis, og resulterer til dannelse av små betennelses-kuler og sår med fare for infeksjoner. Kløen er så plagsom at det kan gå betydelig utover livskvalitet, og sykdommen kan føre til søvnløshet. Årsaken til denne hudsykdommen er ukjent, men kan være assosiert med systemiske eller nevrologiske sykdommer som medfører hudkløe som f.eks. atopisk eksem, kronisk nyresvikt og diabetes (2). Forekomsten av PN er ukjent. Tilstanden er trolig relativt sjelden og forekommer i alle aldersgrupper, men hyppigst hos eldre (2).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingslinjer for PN. Per dags dato finnes det ikke en kur for denne tilstanden og behandlingen går ut å lindre kløen. Det er viktig at underliggende eller assosiert sykdom som kan gi kløe avdekkes og behandles. Forebyggende tiltak som hindrer kløe og uttørring av huden kan være til hjelp. Kløen behandles som regel med kortisonkremer og antihistaminer. Smertestillende medisiner og antidepressiver kan ha effekt og bidra til bedre søvn. UV-bestråling er et aktuelt alternativ som benyttes mest hos eldre pasienter. Ved uttalte og alvorlige plager kan immundempende medisiner som cyklosporin og metoreksat være aktuelle (2).

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkerer reseptorene for to cytokiner, interleukin-4 og interleukin-13. Disse cytokinene er involvert i reguleringen av immunforsvaret og spiller en viktig rolle ved type 2 inflammasjonssykdommer (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Dupilumab har godkjente indikasjon ved atopisk dermatitt, astma og kronisk rhinosinitt med nasal polypose. Se preparatomtalen til Dupixent for detaljer (4).

Mulig indikasjon

Extension of indication to include treatment of adults with moderate to severe prurigo nodularis (PN) who are candidates for systemic therapy (5)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år diagnostisert med PN og kontraindikasjon mot eller utilstrekkelig sykdomskontroll med middels- til sterke lokale kortikosteroider. N = 151	Dupilumab som subkutan injeksjon i tillegg til fuktigvende krem og hvis aktuelt lav til middelssterke lokale kortikosteroider eller kalsineurin-hemmer	Placebo (subkutan injeksjon). Bakgrunns-behandling lik intervensjonsarmen	Andel deltakere med redusert kløe målt som reduksjon av WI-NRS* skår med ≥ 4 poeng fra baseline til uke 24	NCT04183335 LIBERTY-PN PRIME fase III	Avsluttet
Pasienter over 18 år diagnostisert med PN og kontraindikasjon mot eller utilstrekkelig sykdomskontroll med middels- til sterke lokale kortikosteroider. N = 160	Dupilumab som subkutan injeksjon i tillegg til fuktigvende krem og hvis aktuelt lav til middelssterke lokale kortikosteroider eller kalsineurin-hemmer	Placebo (subkutan injeksjon). Bakgrunns-behandling lik intervensjonsarmen	Andel deltakere med en reduksjon av WI-NRS skår på ≥ 4 poeng fra baseline til uke 12	NCT04202679 PRIME 2 fase III	Avsluttet

*WI-NRS står for worst-itch numeric rating scale, og er et pasientrapportert utfallsmål som måler kløe hvor på en skala fra 0 til 10, er 10 verst.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner (for status se Nye metoder ID2019_082 , ID2018_101 , ID2019_015 , ID2019_068 , ID2020_036 og ID2021_121)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst tre relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (6-8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (3).

4. Referanser

1. Dupilumab: Prurigo nodularis (PN) in adults [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert april 2022; lest 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/#:~:text=dupilumab>
2. Prurigo nodularis [nettdokument]. Norsk Elektronisk Legehåndbok, NEL. [oppdatert 7. april 2020; lest 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: [Prurigo nodularis - NEL – Norsk Elektronisk Legehåndbok \(legehandboka.no\)](http://Prurigo.nodularis-NEL-NorskElektroniskLegehåndbok(legehandboka.no))
3. [Dupilumab for treating Prurigo Nodularis](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 28874.
4. Dupilumab Preparatomtale. [nettdokument]. Det europeiske legemiddelkontoret, EMA. [oppdatert 13. mai 2022; lest 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: [Dupixent | European Medicines Agency \(europa.eu\)](http://Dupixent-EuropeanMedicinesAgency(europa.eu))
5. Minutes of the CHMP meeting 16-19. Mai 2022, EMA/CHMP/234723/2022 [publisert 16. mai 2022; lest 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: [CHMP Agenda 16-19 May 2022 \(europa.eu\)](http://CHMPAgenda16-19May2022(europa.eu))
6. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. [Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response](#). J Dermatolog Treat. 2020 Dec 3;1-7. doi: 10.1080/09546634.2020.1853024.
7. Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. [Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis - a systematic review](#). J Dermatolog Treat. 2021 Feb;32(1):19-28. doi: 10.1080/09546634.2019.1689227
8. Gael M, Adam T, Mariano-Bourin M, Bursztejn AC. [Efficacy of dupilumab in chronic prurigo and chronic idiopathic pruritus: A systematic review of current evidence and analysis of response predictors](#). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 May 15. doi: 10.1111/jdv.18221.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Kun symptomatisk behandling tilgjengelig, generelt behandlingsrefraktær tilstand. Lokale, intralesjonelle og systemiske kortikosteroider. UV-terapi og PUVA. Immunsuppresjon med ciklosporin og methotrexat (off-label). Ingen entydig etablert standardbehandling, men for moderat til alvorlig prurigo nodularis som er kandidat for systemisk terapi vil ciklosporin, som brukes off-label, være naturlig komparator.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Prurigo nodularis er en kronisk, strekt kløende hudsykdom der etablert behandling ofte har moderat effekt, og i stor grad brukes off-label. Det vurderes derfor å være behov for nye behandlingsmetoder for pasienter som ikke responderer på topikal behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I følge litteraturen er prevalensen av prurigo nodularis 72/100.000 (USA), noe som vil tilsvare ca. 3600 pasienter med diagnosen i Norge. Det anslås at et mindretall av denne pasientgruppen er kandidat for systemisk terapi, anslagsvis 5-10 % av pasientene, men her mangler data.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssykehus	Hudavdelingen	Ingeborg M. Bachmann (avdelingsoverlege)

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-finnes ingen god nok dokumentert behandling. Man har kun 3 gode nok RCT, resten er case series. I dag er behandlingen topikale kortikosteroider, calcineurinhemmere og UVA. All behandling som forsøkes er offlabel, deriblant Ciclosporin, methotrexate, azathioprin, naltrexone, Noen case series viser effekt av Thalidomid, men med store neuropatiske bivirkninger. Nemolizumab har vist effekt i phase II RCT. -Idet man ikke har en godkjent behandling for denne gruppen og all beh gis offlabel, vil topikale steroider være den eneste komparator man kan bruke
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-JA. Det er et stort udekket behov i denne gruppen pasienter da vi ikke har godkjente behandlinger og til nå heller ingen andre effektive behandlinger.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vanskelig å anslå, men rundt 3000-10000 pasienter pr år kanskje?
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	-dette er en underbehandlet pasientgruppe med svært lav livskvalitet hvor det haster og er nødvendig å få flere godkjente behandlingsmodaliteter til.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssykehus	Hudavdelingen	Sonali Rathour Hansen, seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Nåværende behandling av prurigo nodularis er topikale potente/superpotente steroider, eldre antihistaminer av type Atarax/Polaramin, lysbehandling UVB, enkelte antidepressiva, gabapentin, cyklosporin A. En andel av pasienter vil kunne respondere på en eller en kombinasjon av disse intervensjonene. Alle systemiske midler er off-label. CyA er det mest potente middelet men langtidsbruk er vi ikke begeistret for pga potensielle bivirkninger (nyrefunksjon nedsettes, hypertensjon, mulig økt lymfomforekomst ved langtidsbruk) - Det finnes ingen godkjent behandling for PN, behandlingen er basert på empiri og behandling av evt assosiert sykdom, som atopisk eksem.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja, det er entydig klinisk behov for metoden. Pasientpopulasjonen med alvorlig PN har ingen tilfredsstillende behandlingsmuligheter i dag. Pasienter kan være så alvorlig affisert at de trenger sykehusinnleggelse. - Det bør vurderes som en behandling i en behandlingstrapp, jfr tidligere, dvs som et supplement. - Behandlingen vil med det som foreligger av dokumentasjon om effekt og sikkerhet, og klinisk erfaring, ha en helt sentral rolle for pasienter med alvorlig PN.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vanskelig. Kanskje 50-100 i Norge
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Hudavdelingen RH har brukt Dupilumab siste året mot utvalgte PN pasienter som er beh resistent/ikke aktuell for annen systemisk behandling, etter søknad om off-label bruk til Med direktør OUS

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitetssykehus	Avd for revmatoogi, hud- og infeksjonssykdommer	Jan C Sitek, seksjonsleder , Hudseksjonen

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_114

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...1.2.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 160-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse (durvalumab). Kombinasjonen har ikke tidligere vært i Nye metoder.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
- Durvalumab er et monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80.
- Hepatocellulært karsinom er den vanligste formen for primær leverkreft (ca 90%). I Norge er insidensen ca. 6/100.000, 300 nye tilfeller per år. Det er ukjent hvor mange som vil være aktuelle for metoden. Diagnostiseres ofte sent, noe som gir dårlig prognose.
- Det er identifisert en fase III-studie estimert avsluttet i august 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ikke et nasjonalt handlingsprogram, men det er under arbeid. Ferdigstilles i slutten av 2022/begynnelsen av 2023. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2018. Ny indikasjon, ingen endring.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

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

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF03 Virkestoffnavn: Durvalumab Handelsnavn: Imfinzi (1) Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). MT-søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ 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](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://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hepatocellulært karsinom (HCC) er den vanligste formen for primær leverkreft (ca 90%) (2). I Norge er insidensen av HCC ca. 6/100.000 med 300 nye tilfeller per år (3). Sykdommen er fjerde vanligste årsak til kreftrelatert død på verdensbasis. Levercirrhose er den viktigste risikofaktoren for utvikling av HCC. Infeksjon med hepatittvirus, høyt alkoholforbruk, overvekt og diabetes mellitus er andre risikofaktorer for både cirrhose og HCC. HCC diagnostiseres enten som tilfeldig funn på CT/MR i forbindelse med utredning av andre sykdommer, ved utredning av unormale leververdier eller ved screening av pasienter med kjent leversykdom (3). På grunn av at HCC vanligvis oppstår og vokser uten å gi symptomer, diagnostiseres HCC ofte sent i forløpet, noe som fører til dårlig prognose: median overlevelse fra diagnosetidspunktet er ca 6 - 20 måneder (4).

Aktiv behandling av pasienter krever ofte god leverfunksjon (Child-Pugh A) og god funksjonsstatus (ECOG status 0-1). Mange pasienter med HCC har i dag redusert leverfunksjon som følge av underliggende sykdom allerede ved diagnosetidspunkt og faller utenfor ethvert alternativ for aktiv tumorrettet behandling (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Norsk Gastrointestinal Cancergruppe har publisert faglige retningslinjer for utredning og behandling, oppdatert i 2021.

Behandling med sorafenib har i flere år vært førstelinjes behandling for inoperable pasienter, basert på resultatene fra SHARP-studien som ble publisert i 2008. Lenvatinib er en annen multikinaseinhibitor som også ble godkjent som førstelinjehandling ved HCC i Norge i desember 2019. Lenvatinib viste «non-inferiority» og noe bedre bivirkningsprofil, sammenlignet med sorafenib i REFLECT-studien. I tillegg er regorafenib godkjent i Beslutningsforum som 2. linjes behandling etter progresjon på sorafenib, basert på en forlenget median overlevelse til 10.6 måneder versus 7.8 måneder med placebo. Beslutningsforum godkjente fra februar 2021 atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til inoperabelt HCC hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling basert på resultatene i IMbrave150-studien(3).

Virkningsmekanisme	Durvalumab er et monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1). Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig celledmediert cytotoksitet (ADCC).
Tidligere godkjent indikasjon	Imfinzi er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).
Mulig indikasjon	Imfinzi, i kombinasjon med tremelimumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie: Study D419CC00002 (HIMALAYA); a randomized, open-label, multi-center phase III study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients with unresectable HCC not eligible for locoregional therapy and with no prior systemic therapy for HCC Estimert n = 1504	Single dose Tremelimumab 300 mg + Durvalumab 1500 mg Q4W	Sorafenib 400 mg X 2	Overall Survival (OS).	NCT03298451 HIMALAYA Phase III	Ongoing; Estimated study completion date: August 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger for durvalumab ved andre indikasjoner (se Nye metoder (ID2018_022 , ID2020_010), og for andre legemidler ved indikasjon HCC ID2018_042 Kabozantinib (Cabometyx); ID2018_132 Ramucirumab (Cyramza); ID2020_030 Atezolizumab (Tecentriq))
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Durvalumab with tremelimumab for untreated unresectable hepatocellular carcinoma (ID2725) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10571). [oppdatert 25.08.2021; lest 01.06.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

1. Durvalumab: Imfinzi · Advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) - first-line with tremelimumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mai 2022; lest 01.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/durvalumab/>
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.
3. S. Yaqub, B. Røsok, I. M. Løes, H. Hamre, E. Dorenberg, U. Carling, A. Abildgaard, G. Kemmerich, K. Brabrand, T. Wik, S. Dueland, E. Hofslø, K. J. Labori, C. Verbeke, C. J. Tønnesen, O. M. Sandvik, E. Bringeland, K. Mortensen, P-D. Line, og K. Lassen. HEPATOCELLULÆRT CARCINOM (HCC): Utredning, behandling og oppfølging i Norge. Retningslinjer NGICG-HPB, april 2021.
4. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB 2005;7:26-34.
5. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clin Liver Dis 2015;19(2):223-38.
6. [Durvalumab in combination with tremelimumab for unresectable hepatocellular carcinoma – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20506.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Førstevalg i førstelinje ved behandling av inoperabel og/eller metastatisk HCC er kombinasjonsbehandling med Atezolizumab og Bevacizumab basert på resultater av IMbrave150 studien som viste økt overlevelse sammenlignet med sorafenib (Finn, R.S., NEJM 2020 og Finn, R.S., JCO 39, 2021 (suppl 3; abstr. 267)). Ved kontraindikasjoner mot et eller begge medikamenter benyttes fortsatt lenvatinib eller sorafenib i 1. linje. -Det er fremover rimelig å anbefale Atezo. - Bev. (ID-nummer ID2020_030) som komparator i en eventuell metodevurdering, men da denne behandlingen har vært i bruk i svært kort tid og i tillegg er kontraindisert hos en del pasienter, vil man måtte forvente og akseptere at flere studier fra de siste årene har benyttet etablerte tyrosinkinase hemmere (TKI) i standardarmen slik som i aktuelle studie (Abou-Alfa, G.K., NEJM Evidence, 2022).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Pas med inoperabelt og/eller metastatisk HCC er en pasientgruppe med dårlig prognose og få effektive behandlingsmuligheter. Pga. hyppig forekommende komorbiditet i form av underliggende leversykdom er mange pasienter ikke tilgjengelig for overnevnte behandlingsregimer. Således er det et stort behov for flere behandlingsalternativer. Det

	skal også nevnes at TKI har dels plagsomme bivirkninger, slik at alternative behandlingsregimer med bedre toksisitetsprofil vil være ønskelig. -Dersom metoden godkjennes for bruk i denne pasientgruppen vil den mest sannsynlig komme inn som <u>et alternativ til</u> kombinasjonsbehandling med Atezo. -Bev. (eller TKI) i 1. linje hos pasienter med kontraindikasjoner for Bevacizumab.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vel 300 pasienter får påvist HCC i Norge per år. Lokalbehandling i form av kirurgi, ablasjon, TACE mm vil være førstevalg der det er mulig. Pga. hyppig forekommende komorbiditet i form av underliggende leversykdom er det dessverre svært mange pasienter som ikke er tilgjengelig for verken lokalbehandling eller systemisk tumorrettet behandling. Forventet antall pasienter aktuelle for behandling er derfor mest sannsynlig < 100/år.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_115

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.).

Det er ikke et nasjonalt handlingsprogram, men det er under arbeid. Ferdigstilles i slutten av 2022/begynnelsen av 2023

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring

Saksnummer 161-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_116 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til voksne med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet (se for eksempel [ID2018_022](#)).
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
- Durvalumab er et monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1).
- Gallegangskreft (cholangiocarcinom) er en sjelden kreftsykdom med høy mortalitet.
- Det oppdages ca. 150 tilfeller av gallegangskreft per år i Norge. Median alder er 72 år. Færre enn en tredjedel av pasientene vil kunne tilbys kirurgisk behandling med kurativt siktemål. En andel av pasienter som ikke tilbys reseksjon vil kunne være aktuelle for behandling med durvalumab.
- Det er identifisert en fase III-studie, estimert avsluttet mars 2025.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ikke handlingsprogram, men det er under arbeid. Ferdigstilles vinter 2023. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2018. Ny indikasjon, ingen endring.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft.

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF03 Virkestoffnavn: Durvalumab Handelsnavn: Imfinzi (1) Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). MT-søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet ☐ 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](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://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gallegangskreft (cholangiocarcinom) er en sjelden kreftsykdom med høy mortalitet. Gallegangskreft deles i grupper som adskiller seg fra hverandre mht. forekomst, biologi og behandling:

- Intrahepatiske (IHCC), utgjør ca. 20 %, og har økende insidens.
- Perihilære (PHCC), tidligere: Klatskin, utgjør ca. 60 %
- Distale (DCC), utgjør ca. 20 %, og har fallende insidens.
- Galleblærecancer

Symptomer på gallegangskreft avhenger av lokasjon. Perihilære og distale ekstrahepatiske karsinom debuterer ofte med gallegangsobstruksjon. Galleblære- og intrahepatiske svulster gir ofte lite og diffuse symptomer. Diagnose stilles derfor ofte sent i forløpet. Det oppdages ca 150 tilfeller av gallegangskreft per år i Norge. Median alder er 72 år. Færre enn en tredjedel av pasientene vil kunne tilbys kirurgisk behandling med kurativt siktemål (2). En andel av pasienter som ikke tilbys reseksjon vil kunne være aktuelle for behandling med durvalumab.

Dagens behandling

Norsk Gastrointestinal Cancergruppe har publisert faglige retningslinjer for utredning og behandling, oppdatert i 2021 (2).

Pasienten må både være i god allmenntilstand/funksjonsklasse (ECOG 0-2) og ha tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon for å kunne tåle systemisk onkologisk behandling. Det er flere aktuelle kjemoterapiregimer med relativt lik totaloverlevelse (OS): Gemcitabine-Oxaliplatin, Gemcitabine-Cisplatin og Gemcitabine-Capecitabine (Xeloda). De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre, men i en randomisert fase III studie ga Gemcitabine-Cisplatin økt total overlevelse (OS) sammenliknet med Gemcitabine monoterapi. Kombinasjonskjemoterapi anses derfor som standard behandling ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver. I Norge har også FLOXregimet blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner (2).

Virkningsmekanisme	Durvalumab er et monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1). Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig celledmediert cytotoksitet (ADCC).
Tidligere godkjent indikasjon	Imfinzi er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).
Mulig indikasjon	I kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. Interimanalyse fra en fase III klinisk studie: D933AC00001 (TOPAZ-1); a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-regional, international study conducted to assess the efficacy and safety of durvalumab in combination with the current standard of care Gemcitabine/Cisplatin for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic BTC.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Unresectable advanced or metastatic biliarytract, including cholangiocarcinoma (intrahepatic or extrahepatic) and gallbladder carcinoma (n=810)	Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin. Durvalumab 1500 mg IV infusion every 3 weeks up to 8 cycles followed by monotherapy every 4 weeks until disease progression or other discontinuation criteria.	Placebo IV infusion every 3 weeks with gemcitabine plus cisplatin up to 8 cycles followed by monotherapy every 4 weeks until disease progression or other discontinuation criteria.	Overall Survival	NCT03875235 TOPAZ-1 Fase III	Ongoing. Estimated study completion date: March 31, 2025.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger innen gallegangskreft av andre virkestoff i andre behandlingslinjer, og for durvalumab ved andre indikasjoner (se Nye metoder ID2020_059 , ID2022_072 , ID2018_022 , ID2020_010)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger ingen relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter. Det pågår metodevurdering i regi av NICE (3).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 4).

4. Referanser

1. Durvalumab: Imfinzi - Advanced bile duct cancer (cholangiocarcinoma) - first-line in combination with gemcitabine plus cisplatin [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mai 2022; lest 13. juni 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/durvalumab/>
2. K. Lassen, K. Mortensen, S. Dueland, I.M. Løes, H. Hamre, E.A. Bringeland, O. Sandvik, C. Verbeke, P-D. Line, K. J. Labori, T Wik, C. Tønnesen, E. Dorenberg og A. Abildgaard. Retningslinjer NGICG-HPB: KOLANGIOCARCINOMER V13, Godkjent april 2021. Tilgjengelig fra: <https://ngicg.no/handlingsprogram/retningslinjer>
3. Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for untreated advanced biliary tract cancer (ID4031) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10920). [lest 01.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10920>
4. Durvalumab in addition to gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27415.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_116 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til voksne med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Per i dag er kombinasjonskjemoterapi i form av Gemcitabine-Cisplatin, Gemcitabine-Capecitabine, Gemcitabine-Oxaliplatin eller ev. Oxaliplatin-5FU (FLOX) etablerte behandlingsalternativer i 1. linje ved lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Ettersom GemCis-regimet er best dokumentert i 1. linje (Valle, J., NEJM 2010) er det rimelig at dette regimet brukes som komparator i en ev. metodevurdering.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Kreft i galleblære- og galleganger er en sjelden kreftform med dårlig prognose og få effektive behandlingsmuligheter i lokalavansert og metastatisk setting. På bakgrunn av dette vil nye behandlingsmetoder med selv små forbedringer i overlevelse være meningsfulle for pasientgruppen. Dersom overnevnte metode godkjennes vil den kunne erstatte kjemoterapi alene i 1. linje hos pasienter som ikke har kontraindikasjoner mot PD-1/PDL-1-hemmere, cisplatin eller gemcitabine og således øke overlevelsen i denne gruppen (Oh, Do-Youn, NEJM Evidence 2022).
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er ca 150 pasienter per år i Norge som får galleblærekreft eller gallegangskreft. Det finnes flere undergrupper av gallegangskreft (intrahepatiske, hilære- og distale ekstrahepatiske). Kirurgi er eneste kurative behandlingsmodalitet og under 1/3 er aktuelle for operasjon. Blant dem som opereres med kurativt siktemål er det kun

	20-45% 5årsoverlevelse slik at opp mot 90 % av pasientene i diagnosegruppen vil måtte vurderes for palliativ og livsforlengende behandling. Basert på alder og ev. komorbiditet ved diagnostetidspunktet vil likevel antall pasienter aktuelle for foreliggende metode være relativt lavt.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	-Foreliggende data kan tyde på at effekten av å legge til Durvalumab kan være større i den asiatiske befolkningen enn i verden for øvrig, men dette må foreløpig tolkes med varsomhet da median observasjonstid er noe ulik i gruppene. -FDA Approval sept 22.

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

Avsender av faglig innspill:

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_116

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.).

Det er ikke handlingsprogram, men det er under arbeid. Ferdigstilles vinter 2023

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring

Saksnummer 162-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført virkestoffet til en rekke indikasjoner (bl.a. [ID2016_067](#)).
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- I 2021 ble det registrert 3 422 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men i 2021 var 369 av de opererte pasientene rapportert å være i stadium IB-IIIa.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i februar 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2017. Overført fra folketrygden, ny indikasjon ingen endring.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) 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: L01FF02 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD) (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ 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 ☐ Kan være egnet for FINOSE 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](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://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den tredje hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft og brystkreft. Lungekreft deles inn i småcellet lungekreft, som utgjør ca. 15-20 % av tilfellene, og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som utgjør ca. 80-85 % av tilfellene (3). Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (4).

Median alder på diagnosetidspunktet for lungekreft er 72 år. Fem års relativ overlevelse var 33 % for kvinner og 26 % for menn i perioden 2017-2021 (5). Det er vist en tydelig årsakssammenheng mellom røyking og utvikling av lungekreft (3). Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten fordi sykdommen er langt fremskredet (40 % i stadium IV ved diagnose) eller grunnet tilstedeværelse av negative prognostiske faktorer (30%) (6).

I 2021 ble det registrert 3 422 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men i 2021 var 369 av de opererte pasientene rapportert å være i stadium IB-III A (5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram for behandling av lungekreft, sist oppdatert i 2021 (6). Kirurgi eller strålebehandling kan gi helbredelse hos pasienter med NSCLC i stadium I-III. Reseksjon, kirurgisk fjerning av svulsten, anbefales til pasienter i tidlige stadier og der det mulig. Ved stadium I anbefales kirurgi alene. Ved stadium II og III NO-N1 anbefales det kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Anbefalt adjuvant behandling er cisplatin + pemetreksed (ved ikke-plateepitelcellekarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (ved plateepitelcellekarsinom) (6).

Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet. Pembrolizumab forsterker dermed immunsystemets antitumorrespons ved å forsterke T-celleresponsen (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Pembrolizumab er tidligere godkjent til behandling av flere ulike kreftformer inkludert metastatisk NSCLC. Se preparatomtalen til Keytruda for mer informasjon (7).
Mulig indikasjon	Pembrolizumab som adjuvant behandling av voksne med stadium IB-III A NSCLC som har gjennomgått komplett reseksjon (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med stadium IB (T2a ≥ 4 cm), II eller IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har gjennomgått komplett reseksjon (n = 1 177)	200 mg pembrolizumab administrert intravenøst (IV) hver tredje uke i ett år	Placebo administrert IV hver tredje uke i ett år	Sykdomsfri overlevelse (DFS)	NCT02504372 Fase III PEARL-studien	Februar 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Pembrolizumab er vurdert og bestilt til vurdering for en rekke andre indikasjoner: se NyeMetoder. Minst én annen metode er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2021_128 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det er planlagt minst én relevant internasjonal metodevurdering (8).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (9).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 16-19 May 2022. European medicines agency (EMA). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-16-19-may-2022-meeting_en.pdf
2. FDA accepts application for Merck's KEYTRUDA (pembrolizumab) as adjuvant therapy for stage IB (≥4 centimeters)-IIIA non-small cell lung cancer following complete surgical resection. News release. Merck. June 13, 2022. Tilgjengelig fra: <https://bit.ly/3xMJCKm>
3. Lungekreft: Store medisinske leksikon. [Sist oppdatert: 14. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/lungekreft>
4. Lungekreft. Helse Norge. [Sist oppdatert: 26. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/lungekreft/>
5. [arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf](https://www.kreftregisteret.no/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf) (kreftregisteret.no). Oslo: Kreftregisteret, 2022.
6. Helsedirektoratet. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](https://www.helsedirektoratet.no/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. Nasjonal faglig retningslinje IS-3027.
7. Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
8. Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of resectable stage 2 to 3B non-small-cell lung cancer (ID 5094) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA11002). [oppdatert 30.03.2022; lest 31.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11002>
9. [Pembrolizumab with or without standard adjuvant therapy after resection for nonsmall-cell lung cancer – adjuvant](https://www.nihr.ac.uk/about/innovation-observatory/briefing/28449). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 28449.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	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 innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

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

Metode: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se vedlegg)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling etter kirurgi og adjuvant kjemoterapi er observasjon i 5 år med jevnlig CT-undersøkelse av lungene for å detektere residiv. Adekvat komparator er placebo.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for behandling som reduserer risiko for tilbakefall av kreftsykdommen. Hva slags plass denne metoden vil få avhenger jo av resultater. Fagmiljøene har nå forventninger til at neoadjuvant immunkjemoterapi kan bli et attraktivt alternativ. Det er derfor høyst usikkert hva slags plass denne aktuelle metoden vil få i fremtiden.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Rundt 400 pasienter.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	FHI's vurdering vedr. Companion Diagnostics: Her kan jeg opplyse om at metoden IKKE vil medføre bruk av ny diagnostisk metode.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Lungeavdelingen	Øystein Fløtten, seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: 2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvans ved ikke-småcellet lungecancer	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- St 1: ingen adjuvant behandling - St 2-3: adjuvant kjemoterapi: 4 kurer cisplatin/Pemetrexed (adeno) eller Cisplatin/navelbine (plate)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja - I tillegg til adjuvant kjemoterapi Sentral rolle? Det foregår flere studier med forskjellige medikament i denne pasientgruppen, så det er avhengig av resultater av disse og evt om de blir tilgjengelig
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I flg årsrapport lungekreft blir ca 350- 400 pasienter årlig opr for disse stadiene pr år i Norge
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Avdeling for kreftbehandling	Maria Moksnes Bjaanæs, seksjonsoverlege lungeonkologisk seksjon

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_117

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 (23.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, ny indikasjon ingen endring

Saksnummer 163-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_118 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden fikk *positive opinion* (anbefalt for MT) i Europa og Norge i april 2022.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet *ikke* å innføre virkestoffet til flere indikasjoner (for eksempel [ID2020_076](#), [ID2020_077](#))
- Legemiddelform: Kapsel, hard
- Companion diagnostics.
- Selperkatinib er en hemmer av RET («rearranged during transfection») reseptortyrosinkinase, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller.
- Forekomsten av RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i Norge er ikke kjent, men antas å utgjøre 22-45 pasienter.
- Det er identifisert en fase III-studie estimert avsluttet i august 2025 og en fase I/II-studie estimert avsluttet i november 2023.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.10.2020. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden fikk positive opinion (anbefalt for MT) i Europa og Norge i april 2022 (10).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EX22 Virkestoffnavn: Selperkatinib Handelsnavn: Retsevmo Legemiddelform: Kapsel, hard MT-søker/innehaver: Eli Lilly (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ 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 metodevarslar. Metodevarslar som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nynetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslar og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://ommednutt.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 hos både menn og kvinner i Norge og utgjør rundt 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge (2). Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (3). Denne metoden omfatter pasienter med NSCLC stadium IIIb og IV (avansert sykdom) med RET («rearranged during transfection»)-fusjonspositivitet. Disse har typisk fravær av andre prognostiske mutasjoner og forekomsten er mer vanlig hos yngre og ikke-røykere (4).

Antall nye lungekrefttilfeller per år i Norge forventes å øke fra dagens 3 300 til like over 4 000 i 2030 (5). I 2019 var det 2 246 pasienter som ble nydiagnostisert med NSCLC (6). Forekomsten av RET-fusjonspositiv NSCLC er i litteraturen rapportert å ligge mellom 1-2 %, som i Norge vil kunne utgjøre 22-45 pasienter. Den faktiske forekomsten av RET-fusjonspositiv NSCLC i Norge er ikke kjent, men antas være sammenliknbar med det som er rapportert i litteraturen.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (3). Pasienter med avansert NSCLC mottar målrettet systemisk behandling ved mutasjoner som EGFR, ALK og BRAF. Pasienter uten disse mutasjonene tilbys ifølge handlingsprogrammet immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, og pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % kan vurderes for immunterapi som monoterapi i 1. linje og deretter kjemoterapi i 2. linje (3). Det finnes to RET-rettede terapier godkjent for behandling av pasienter med NSCLC som andrelinjesbehandling i Europa (7, 8), men de er ikke innført til bruk i Norge per dags dato (for status, se NyeMetoder ID2020_108 og ID2020_076).

Virkningsmekanisme

Selperkatinib er en hemmer av RET («rearranged during transfection») reseptortyrosinkinase, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selperkatinib er rettet mot RET-drevne avanserte eller metastatiske kreftformer og har dermed potensialet til å bremse ukontrollert cellevekst hos aktuell pasientpopulasjon (9).

Tidligere godkjent indikasjon

Retsevmo er indisert som monoterapi til behandling av (9):

- voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
- voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.
- voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.

Mulig indikasjon

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with advanced RET fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a RET inhibitor (10)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med RET-fusjonspositiv NSCLC (stadium IIIB-C eller IV) som ikke er egnet for kirurgi eller strålebehandling (n = 250)	Selperkatiniib administrert oralt	1. Pemetreksed administrert intravenøst (IV) pluss utforskerens valg av karboplatin IV eller cisplatin IV med eller uten pembrolizumab IV. 2. Pemetreksed administrert IV pluss utforskerens valg av karboplatin IV eller cisplatin IV med pembrolizumab IV.	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT04194944 LIBRETTO-431 Fase III	Estimert avsluttet august 2025
Pasienter ≥12 år med avanserte solide svulster, inkludert RET-fusjonspositive solide svulster, MTC og andre svulster med RET-aktivering*. (n = 989)	Fase I: Ulike doser selpercatinib Fase II: maksimalt tolerert/anbefalt dose	Ingen kontrollgruppe	Maksimalt tolerert dose i løpet av de første 28 dagene med behandling	NCT03157128 LIBRETTO-001 Fase I/II	Estimert avsluttet november 2023

* Fase II i studien er inndelt i 7 ulike kohorter etter ulike modifikasjoner

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for andre indikasjoner (se NyeMetoder ID2020_076, ID2020_077 og ID2020_099).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Selpercatinib. Specialist Pharmacy Service. [publisert 14.02.20] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selpercatinib/>
2. Kreftregisteret. Kreft i Norge. [Oppdatert: 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.](#) Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2994.
4. O'Leary C, Xu W, Pavlakis N, Richard D, O'Byrne K. Rearranged During Transfection Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel).
5. 2019;11(Kreftregisteret. Lungekreft. [Oppdatert: 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
6. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2020.
7. Gavreto. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gavreto>
8. Retsevmo. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/retsevmo>
9. Preparatomtale Retsevmo. Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_no.pdf
10. Retsevmo. CHMP Opinion 22 April 2022. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/retsevmo-0>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_118 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	SUS: Immunoterapi alene (for PD-1 >50%) eller mmunkjemoterapi/kjemoterapi (pemetrexed-karboplatin-pembrolizumab) er standard terapi i dag. Dagens standard behandling er komparator (se overfor) HUS: immunkjemoterapi er etablert behandling. Komparator er kjemmoterapi eller immunkjemoterapi som angitt i metodevarselet.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	SUS: Ja, det er behov for forbedringer av behandlingen til denne gruppen Hvis fase III studieresultater viser forbedring av prognosen til denne pasientgruppen kan man bruke som 1.linje behandling i stedet for dagens behandling Måltrettet behandling kan være effektivt for å drepe kreftcellene ved å rettes direkte mot den genetiske forandringen hos pasienten. HUS: Ja, forventer at også RET-fusjon er en «targetable» genforandring der «targeted therapy» gir bedre utkomme for en pasientgruppe med dårlig prognose. Ja, kan erstatte dagens praksis med førstelinje immunkjemoterapi.

Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	SUS: 1-2 % av NSCLC i Norge som utgjøre ca 22-45 pasienter. HUS: Se metodevurdering ID2020_076. Færre enn 50 pasienter/år.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	SUS: Avventer resultat fra fase III, LIBRETTO-431 som avsluttet august 2025 . Ellers godkjent for 2. linje behandling av FDA og EMA HUS: Systematisk testing for RET-fusjon er nok ikke spesielt godt etablert ennå, og sykehusene i regionen må svare for om pasientene tilbys utredning på NGS-paneler som dekker også RET-fusjon, evt. FISH-undersøkelse. Ved Haukeland inngår nå RET-fusjon i utredningen, men ofte er analysene mislykket grunnet lav RNA-kvalitet. FHI's vurdering vedrørende bruk av ny diagnostisk metode er upresis og dessuten unyansert.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Lungeseksjon, Mottaksklinikk	Tesfaye Madebo, seksjonsoverlege
Haukeland universitetssjukehus	Lungeavdelingen	Øystein Fløtten, seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: 2022_118 Selperkatinib (Retsevmo) ved ikke-småcellet lungecancer.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Kjemoterapi med karboplatin, pemetrexed og Pembrolizumab. - Evt Pembrolizumab alene ved PD-L1 >50%. - Kjemoterapi (se over) over bør være komparator
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja - Metoden vil nok for de fleste pasienter bli brukt i tillegg til dagens behandling - Metoden vil være sentral i forhold til dagens alternativer for de få pasientene som har RET translokert ca pulm i stIV.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Denne genforandringen finnes i litteraturen i rundt 1% av alle ca pulm, adenocarcinomene. Grovt anslag rundt 30 pas pr år?
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Gode resultater i 2 linje. Lite toksisitet Oftest yngre pasienter
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Avd for kreftbehandling	Maria Moksnes Bjaanæs, seksjonsoverlege lungeonkologisk seksjon

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_118

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 (23.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020. NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer: 164-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	30.08.2022

Oppdrag: ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Søknad om markedsføringstillatelse trukket.

Hva saken omhandler i korte trekk

Firma har 20.07.2022 trukket sin søknad om markedsføringstillatelse til det europeiske legemiddelverket (EMA) for den indikasjon som omfattes av metoden med ID2022_008. Firma henvender seg på e-post til Sekretariatet for Nye metoder den 30. august og ber om at oppdraget avbestilles.

Firma vil komme tilbake på et senere tidspunkt med eventuelle ny(e) indikasjon(er).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.01.2022 (sak 009-22):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Forslag til Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Saksnummer: 165-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.09.2022

Metode: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år. Oppfølging av tidligere beslutning. Oppdatert dokumentasjon er innsendt. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

For metoden **ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år** foreligger det en beslutning om innføring med en betingelse om innsending av oppdatert effektdokumentasjon senest tre år etter innføring. Bestillerforum informeres om at firma nå har sendt inn oppdatert dokumentasjon til Statens legemiddelverk.

Bakgrunn

Følgende beslutning ble fattet i Beslutningsforum 26.08.2019 for metoden **ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år** ([Nivolumab \(Opdivo\) - Indikasjon XII \(nyemetoder.no\)](#)):

Beslutning i Beslutningsforum (26.08.2019, sak 74-2019)

1. *Nivolumab (Opdivo) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.*
4. *Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.*
5. *Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.*

Statens legemiddelverk opplyser om at firma nå har sendt inn oppdatert dokumentasjonspakke. Arbeidet med en oppdatering av metodevurderingen vil basere seg på denne.

Konklusjon/anbefaling til beslutning

Bestillerforum tar saken til orientering.

Saksnummer: 166-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	16.09.2022

**Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_069
Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.**

Hva saken omhandler i korte trekk

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

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

ID2021_069 Anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.05.2021)

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Dette ble 09.09.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Saksnummer: 167-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.09.2022

Nye metoder - status for oppdraget om kriterier for ikke-legemidler

Hva saken omhandler i korte trekk

Helse- og omsorgsdepartementet har i 2022 fulgt opp evalueringen av Nye metoder og et av oppdragene gjelder «håndtering av medisinsk utstyr». Bestillerforum for nye metoder hadde allerede gitt et oppdrag om dette og arbeidet var startet opp før oppdragene fra HOD.

I et møte med fagdirektørene i juni 2022 vedrørende oppdragene fra HOD ble det konkludert med at hovedfokus for Nye metoder i 2022 skal være legemidler. Det er viktig å redusere saksbehandlingstiden for denne typen av metoder da legemidler utgjør flertallet (80-90 % per i dag) av metoder i Nye metoder. Fagdirektørene ba derfor den allerede opprettede arbeidsgruppen for ikke-legemidler om å utarbeide et sluttnotat som tar utgangspunkt i de eksisterende veiledende kriteriene for ikke-legemidler (medisinsk utstyr) og evt. justere disse.

Dette sluttnotatet (se vedlegg) ble presentert i interregionalt fagdirektørmøte 29.08.2022 og beslutningen ble som følger: *Fagdirektørene tar notatet til orientering. Saken tas videre til Bestillerforum for nye metoder som avslutter oppdraget gitt i heldagsmøte januar 2021. Arbeidet med håndtering av ikke-legemidler tas opp igjen når ny referansegruppe er på plass og det må da diskuteres hvem som skal ha ansvar for oppdraget.*

Kort oppsummering av arbeidet som er gjort

Arbeidsgruppen har bestått av sekretariatet for Nye metoder, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Sykehusinnkjøp HF, RHF-ene, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet, brukerrepresentanter og industriforeningen Melanor. I tillegg har en intern gruppe bestående av sekretariatet for Nye metoder, Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF forberedt møtene mot arbeidsgruppen, samt utarbeidet dette notatet.

Det har vært gjennomført fem møter i forbindelse med arbeidet.

Den interne arbeidsgruppen har utarbeidet et sluttnotat (se vedlegg) som omhandler hva som er gjort av arbeid tidligere i forbindelse med ikke-legemidler, samt gjennom nevnte oppdrag fra Bestillerforum, hvilke utfordringer som er identifisert rundt prosessen for ikke-legemidler i Nye metoder, hva andre land gjør rundt dette området. I tillegg gis det en anbefaling om veien videre og forslag til hvordan de eksisterende veiledende kriterier skulle kunne brukes sammen med kriterier som er utarbeidet i tilknytning til det regulatoriske arbeidet i HTAR.

Anbefaling

Bestillerforum for nye metoder tar status for arbeidet til orientering og avslutter oppdraget med å utarbeide tydelige kriterier for hvilke metoder av typen ikke-legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå. Videre vil arbeidet med «håndtering av medisinsk utstyr» tas inn i strategien og diskuteres når ny referansegruppe er på plass.

Vedlegg: Sluttnotat - Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå

Vedlegg Sak 167-22

Kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå

Innledning

Antallet metoder utover legemidler (medisinsk utstyr, diagnostikk, prosedyrer og organisatoriske tiltak - heretter kalt ikke-legemidler) som er aktuelle for innføring i spesialisthelsetjenesten er tilnærmet ubegrenset. Det er imidlertid ulike utfordringer i Nye metoder som blant annet gjelder prosess for innspill om aktuelle ikke-legemidler, mangel på tydelige kriterier for hvilke metoder som skal prioriteres for vurdering og uforutsigbarhet med hensyn til hvilke konsekvenser en metodevurdering vil ha for innføring /utfasing av ikke-legemidler i spesialisthelsetjenesten. Det medfører at det er delvis tilfeldig hvilke metoder som blir meldt inn og går igjennom prosessene i Nye metoder på nasjonalt nivå.

Det er derfor identifisert et behov for å avklare hvilke metoder av typen ikke-legemidler som skal vurderes i systemet for Nye metoder.

Bakgrunn

I 2021 ga Bestillerforum for nye metoder sekretariatet ansvar for å starte opp et arbeid sammen med Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF for å tydeliggjøre kriteriene for hvilke metoder av typen ikke-legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå (Heldagsmøte i Bestillerforum 08.01.2021 sak 003-21 og møte Bestillerforum 15.02.2021 sak 034-21). Det er på bakgrunn av dette oppdraget at dette notatet skrives.

Den overordnede målsetningen for arbeidet skulle være å etablere prosesser og kriterier for identifisering, selektering og prioritering av metodevurderinger av ikke-legemidler. Formålet var å sikre et tidsriktig og hensiktsmessig grunnlag for beslutninger om innføring / utfasing av slike metoder i spesialisthelsetjenesten.

Notatet oppsummere de arbeidene som er gjort tidligere i forbindelse med ikke-legemidler, samt gjennom nevnte oppdrag fra Bestillerforum, i tillegg til at det gis en anbefaling om veien videre.

Historikk

I 2015 diskuterte Beslutningsforum for nye metoder *prinsipper for hvilke saker og problemstillinger System for innføring av nye metoder, Beslutningsforum og fagdirektørmøtet skulle behandle og ta stilling til* (Beslutningsforum 14.12.2015, sak 64-2015).

I sakspapirene fra møtet står følgende:

Hovedformålet med System for innføring av nye metoder er å bidra til en riktig prioritering på et overordnet nivå i spesialisthelsetjenesten. Dette vil være førende for hvilke saker som tas inn i systemet.

Dette gjelder særlig der den nye metoden medfører:

- Store konsekvenser for organisering av tjenesten.
- Store utgifter for spesialisthelsetjenesten.

- Store kostnader veid opp mot helsegevinst.
- Ethiske problemstillinger.

I 2017 samarbeidet flere aktører tilknyttet Nye metoder om å formulere veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder. Målet med arbeidet var å utarbeide kriterier som skulle være til støtte på flere trinn i prosessen for å gi veiledning om hvilket medisinsk utstyr som var aktuelt for metodevurdering. Det var vanskelig for de som deltok i dette arbeidet å lande klare kriterier, men man ble enige om å etablere veiledende kriterier som skulle sees i sammenheng. Per i dag oppleves det ikke at denne veiledningen benyttes. *Se vedlegg 1.*

I interregionalt AD-møte den 17.01.2022 (sak 046-22) ble det besluttet å gjennomføre et interregionalt arbeid for å skaffe økt kunnskap om medisinsk teknisk og diagnostisk utstyr samt innspill og tanker om den videre utvikling av teknologier i spesialisthelsetjenesten.

I rapporten som ble utarbeidet «*Kunnskapsgrunnlag om implementering av medisinsk teknisk utstyr og videre utvikling for medisinske teknologier i spesialisthelsetjenesten*» (se vedlegg 2) beskrives den nye EU-forordningen (HTAR) for metodevurdering/Health Technology Assessments (HTA) som trådte i kraft januar 2022 og som skal implementeres fra januar 2025. HTAR legger grunnlaget for et felles metodevurderingssystem for Europa og vil bli benyttet for vurdering av høyrisikoklassifisert medisinsk utstyr og *in vitro* diagnostisk medisinsk utstyr, samt legemidler. HTAR-forordningen har også utarbeidet noen seleksjonskriterier for helseteknologier som skal metodevurderes.

I rapporten foreslås å vurdere å få etablert et dialogforum mellom aktører både på offentlig og privat side innenfor medisinsk teknologi-området. Dette kan gi mulighet for en bredere diskusjon og erfaringsutveksling om problemstillinger knyttet til den videre utvikling av hele området medisinsk teknologi i Norge, i skjæringspunktet mellom det regulatoriske rammeverket, metodevurdering, og behovet for styrket kompetanse, utdanning og forskning.

Videre konklusjon i møte 25.04.2022 (sak 082-2022):

1. AD-ane i RHF-a takkar arbeidsgruppa for den grundige og viktige rapporten og tar den til orientering.
2. AD-ane i RHF-a vil vurdere å etablere ei eiga referansegruppe for medisinsk teknisk utstyr som del av Systemet for nye metoder. Melanor blir invitert inn i referansegruppa.
3. AD-ane i RHF-a ber om at det blir gjort ei utgreiing av moglegheita for å etablere eit nasjonalt prosjekt som førebuing til dei strukturelle endringane knytt til den nye EU forordninga (HTAR) for metodevurdering/Health Technology Assessments (HTA). Fagdirektørane i RHF-a blir bedne om å ta ansvar for dette, og utarbeide forslag til mandat for arbeidet.

I perioden 2019-2022 arbeidet de regionale helseforetakene (RHF-ene), under ledelse av Helse Midt-Norge, med et oppdrag fra Helse og omsorgsdepartementet (HOD) om revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten.

Arbeidet med oppdraget ble organisert som et prosjekt.

Et av prosjektmålene var å utvikle og foreslå en modell for aktiv identifisering, selektering og revurdering av behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten.

Rapporten (se vedlegg 3) fra prosjektet foreslår en modell for å arbeide med å redusere uønsket geografisk variasjon i bruk, hvor det etableres fagfora på tvers av RHF-ene som identifiserer og prioriterer metoder som er i bruk, samt at foraene skal foreslå og følge opp tiltak for disse.

Videre skrives det i rapporten at modellen for å prøve ut og etablere, inklusive utarbeide mandat for fagfora, må følges opp av fagdirektørene for de fire RHF-ene i interregionalt fagdirektørmøte. Fagforaenes arbeid med å foreslå metodevurdering på nasjonalt nivå som et tiltak må ses sammen med utviklingen av kriterier og prosess for andre metoder enn legemidler i Nye metoder.

Evaluering av Nye Metoder

Håndtering av ikke-legemidler i Nye metoder var et viktig tema i evalueringen av Nye metoder. Evalueringen trekker frem flere utfordringer med dagens system, inklusive kriteriene for hvilke metoder utover legemidler som skal metodevurderes. Målformuleringen for medisinsk utstyr blir utpekt som uklar og/eller urealistisk i Nye metoder. Evalueringen peker også på at det er usikkert om utvelgelsesmetodikken for metodevurdering av medisinsk utstyr er tilfredsstillende. De nåværende kriteriene for utvelgelsen og hvordan disse anvendes framstår ikke som tilstrekkelig konsistente, transparente og hensiktsmessige for formålet. Evalueringen beskriver et behov for å etablere raskere vurderingsprosesser begrunnet med økende tempo i teknologiutviklingen og dynamiske markeder. Videre skriver de at det er usikkerhet om metodene som besluttet tatt i bruk, implementeres i tjenesten.

I evalueringen beskrives dagens praksis for håndteringen av ikke-legemidler som en reaktiv tilnærming hvor det som, tilfeldigvis, kommer inn håndteres. I evalueringen blir det påpekt at alternativet til dagens reaktive tilnærming ville være svært ressurskrevende. En mer proaktiv tilnærming ville imidlertid trolig kreve et annet og mer omfattende kunnskapsgrunnlag – strategisk kunnskap om sykdomsbyrde, kostnadsstruktur og kapasitetsutfordringer i helseforetakene – enn det man har tilgjengelig i dag står det i evalueringen.

Det anbefales at det pågående arbeidet med å utvikle kriterier for utvelgelse av ikke-legemidler og metodikk for anvendelse av dem videreføres og styrkes. Det pekes på at det er behov for avklaringer med hensyn til hvilke metoder man skal forvente at systemet skal håndtere på nasjonalt nivå, en tydeliggjøring av kriteriene for hvilke metoder som skal metodevurderes og anvendelsen av disse metodene i spesialisthelsetjenesten.

På bakgrunn av evalueringen har HOD utarbeidet følgende oppdrag til RHF-ene for 2022:

*Helse XXX RHF skal, i samarbeid med Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet følge opp evalueringen av Nye metoder, med tiltak for raskere saksbehandling og økt bruker- og klinikerinvolvering, herunder utvikle rammer for en sterkere referansegruppe i systemet. I dette arbeidet inngår utarbeidelsen av en samlet prosessveileder for saksbehandling i systemet og **et strategisk dokument for videreutviklingen av systemet**, som inkluderer håndtering av persontilpasset medisin og **medisinsk utstyr samt bruk av mini-metodevurderinger**. Det skal leveres en felles statusrapport for arbeidet 1. oktober 2022.*

I statusrapport sendt til HOD fra RHF-ene 16.05.2022 skriver man følgende om arbeidet som omhandler ikke-legemidler:

- *Ambisjonsnivået må avklares. Hvor stort og omfattende apparat skal rigges rundt arbeidet med å identifisere og selektare metoder i Nye metoder?*
- *Det kan vurderes å benytte Referansegruppen som diskusjonsforum for aktuelle metoder.*

Eksisterende arbeidsgruppe fortsetter arbeidet og har dialog med fagdirektørene.

Hvilke utfordringer ser Nye metoder vedrørende ikke-legemidler

Nye metoder ser i likhet med det som beskrives i evalueringen fra 2021 at det per i dag er delvis tilfeldig hvilke metoder utover legemidler som blir metodevurdert som grunnlag for beslutninger i Nye metoder. Dagens kriterier for utvelgelse av ikke-legemidler er utydelige og kun veiledende. Kriteriene gir ikke klare føringer for hvilke metoder som skal prioriteres for metodevurdering og heller ikke om eventuelle metodevurderinger bør gjennomføres på nasjonalt eller lokalt nivå. Dagens prosess inkludert kriterier understøtter hverken potensielle forslagstillere eller metodevarslingsfunksjonen som driftes av FHI til å fremme metoder til Nye metoder på en tilfredsstillende måte. Tydelige og operasjonaliserbare kriterier er helt nødvendig for å oppnå en mer forutsigbar prioritering av metodevurderinger. Denne forutsigbarheten er i sin tur viktig for å sikre at beslutninger som fattes på grunnlag av metodevurderinger får tydelige konsekvenser.

Organisering av arbeidet med kriterier og ikke-legemidler

Med bakgrunn i oppdraget gitt av Bestillerforum for nye metoder i januar 2021 om å tydeliggjøre kriteriene for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå ble det opprettet en arbeidsgruppe. Denne arbeidsgruppen har bestått av følgende:

- Sekretariatet for nye metoder
- Folkehelseinstituttet (FHI)
- Sykehusinnkjøp HF (SI)
- De regionale helseforetakene (representert ved RHF-koordinatorene)
- Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
- Brukerrepresentanter (Bestillerforum og Beslutningsforum)
- Melanor
- Statens legemiddelverk – Medisinsk utstyr (SLV-MU) *

I tillegg har en intern gruppe bestående av sekretariatet for Nye metoder, Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF forberedt møtene mot arbeidsgruppen.

Det har vært gjennomført 5 møter i forbindelse med prosjektet.

*SLV-MU har i et møte informert om det nye regelverket (MDR) som er implementert rundt medisinsk utstyr (MU).

Arbeidsgruppen startet arbeidet med å beskrive dagens situasjon for «ikke-legemidler» i Nye metoder (*se vedlegg 4*) hvor Folkehelseinstituttet (FHI), Sykehusinnkjøp HF (SI) og Melanor (industriforeningen) har beskrevet sine erfaringer. I tillegg er det beskrevet hvordan andre land gjør vurderinger på området. På heldagsmøtet i Nye metoder (29/4-2022) presenterte FHI et forslag til prosesser for å sikre kriterier for identifisering, selektering og prioritering av hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal metodevurderes på nasjonalt og lokalt nivå. Det ble pekt på behovet for en bred forankring hos involverte aktører/sentrale beslutningstakere og transparente, forutsigbare og etterprøvbare prosesser som skulle inkludere kartlegging, vekting og operasjonalisering av aktuelle kriterier.

Arbeidet som hittil er gjort i gruppen har fokusert mest på medisinsk utstyr, men vi ser også at arbeidet bør inkludere metoder som omhandler «prosedyrer og organisatoriske tiltak». Det er usikkert om samme sett med kriterier kan brukes for både «Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester» og «Prosedyrer og organisatoriske tiltak».

Etter å ha beskrevet nåsituasjonen har det vært behov for avklaringer:

- Hva er målet til Nye metoder med denne typen metoder?
- Hvordan identifisere og øke relevansen av metoder som er aktuelle for metodevurdering?
- Hva skal incentivet være for f.eks. industrien for å melde inn en ny metode til metodevurdering?

Per i dag er det ingen direkte kobling mellom innføring av en metode og innkjøp.

Arbeidsgruppen har gitt innspill om at det er viktig med samarbeid med andre land for å utveksle erfaringer, både med Sverige, Danmark og med NICE i England. Nye metoder har i 2022 opprettet kontakt med Behandlingsrådet i Danmark. Behandlingsrådet vurderer ikke-legemidler i Danmark og ble opprettet i 2021. Det har vært avholdt et to-dagers møte mellom Nye metoder og Behandlingsrådet hvor det ble delt erfaringer og utfordringer på feltet. Behandlingsrådet er i startfasen med å gjøre metodevurderinger, men planen er å ha videre møter for å utveksle erfaringer.

Videre har arbeidsgruppen gitt innspill om at selv om HTAR og Europa har laget noen egne kriterier for hvilke metoder som kan være aktuelle for metodevurdering, er det allikevel viktig med kriterier for metodene i Norge som ikke skal gå i EU-løpet. I tillegg vil det bare være et begrenset antall metoder som går i EU-løpet samt at det vil være behov for helseøkonomiske beregninger etc.

I statusrapporten til HOD 16.05.2022 (referert tidligere) står det at ambisjonsnivået for ikke-legemidler må avklares:

- *Ambisjonsnivået må avklares. Hvor stort og omfattende apparat skal rigges rundt arbeidet med å identifisere og selektare metoder i Nye metoder?*

Problemstillingen har vært løftet i Heldagsmøte til Nye metoder og i et eget møte med fagdirektørene. Konklusjonen fra sistnevnte møte er at hovedfokus for Nye metoder i 2022 er legemidler og å redusere saksbehandlingstiden for legemidler i Nye metoder da legemidler utgjør flertallet (80-90 % per i dag) av metoder i Nye metoder.

Videre foreslo fagdirektørene å ta utgangspunkt i de eksisterende veiledende kriteriene for ikke-legemidler (medisinsk utstyr) og evt. justere disse. Rammeverket er de overordnede kriteriene Beslutningsforum listet opp i 2015 (se tidligere avsnitt).

Oppsummering og anbefaling

Dagens veiledende kriteriene er delt i tre nivåer: Seleksjonskriterier, Relevanskriterier og Nivåkriterier. Det er listet veiledende kriterier innenfor hvert nivå, men det er ikke bestemt hvordan kriteriene skal vektas innbyrdes mot hverandre, men de skal sees i sammenheng.

De tre nivåene sier ikke noe om hvordan man skal arbeide med identifiseringsprosessen av aktuelle metoder for spesialisthelsetjenesten. FHI har ansvar for å drifte metodevarslingsfunksjonen på ikke-legemidler. Men antallet metoder som kan være aktuelle for nasjonal metodevurdering er tilnærmet ubegrenset og det er derfor utfordrende å finne de metodene som er relevante for spesialisthelsetjenesten.

For å identifisere aktuelle metoder kan et forslag være en 'venstreforskyvning' av prosessen ved å benytte seg mer av fagmiljøene for å identifisere potensielt aktuelle metoder før det gis oppdrag om metodevurdering. Klinikere vet ofte hvilke nye metoder som kommer og som er aktuelle for spesialisthelsetjenesten, i tillegg til at de kan diskutere evt. behov for revurdering av eksisterende metoder. Per i dag kommer det enkelte forslag om nye metoder fra klinikere i spesialisthelsetjenesten, men det er ikke stort omfang. I rapporten fra Revurderingsprosjektet

foreslås det å opprette faggrupper som skal se på variasjon i tjenesten. En tilnærming kan være å bruke de samme faggruppene for diskusjon av aktuelle nye metoder innenfor ikke-legemidler hvor det er behov for metodevurdering. Faggruppene kan så løfte disse aktuelle metodene til Nye metoder når det er behov.

Det er et stort, tidkrevende og omfattende arbeid å utarbeide kriterier for hvilke metoder av typen ikke-legemidler som skal metodevurderes på nasjonalt nivå i Nye metoder.

Anbefaling:

- Det videre arbeidet med å videreutvikle prosessen for ikke-legemidler i Nye metoder (oppdrag gitt i Bestillerforum januar 2021) skal omtales i strategien som skal utarbeides for Nye metoder.
- Referansegruppen (dersom det blir opprettet en egen for ikke-legemidler) kan vurderes som en sparringspartner for et fremtidig arbeid med å fastsette prosess, inklusive kriterier for metodevurderingen av ikke-legemidler i Nye metoder.
- For å støtte opp under metodevarslingsfunksjonen som FHI har ansvaret for; vurdere å 'venstreforskyve' prosessen ved å benytte seg mer av fagmiljøene for hjelp til identifisering av aktuelle metoder før det gis oppdrag om metodevurdering.
- I påvente av føringer fra strategien for håndtering av ikke-legemidler gis her et forslag på hvordan de eksisterende veiledende kriterier skulle kunne brukes sammen med kriterier som er utarbeidet i tilknytning til det regulatoriske arbeidet i HTAR. Dette vil ikke løse de identifiserte problemene, her må det et større arbeid til. Kriteriene er ikke vektet opp mot hverandre, de må fortsatt sees i sammenheng.

	Ja	Nei	Usikker	Kommentar
Er metoden aktuell i spesialisthelsetjenesten? *				
Er metoden CE-merket? **				
Omhandler metoden et udekket medisinsk behov (unmet needs) ***?				
Omhandler metoden teknologier som er første i sitt slag (first in class) ***?				
Gjelder metoden en metode som er i bruk og hvor det er behov for revurdering?				
Vil metoden ha potensielt store konsekvenser for spesialisthelsetjenesten? **** - Store konsekvenser for organisering av tjenesten. - Store utgifter for spesialisthelsetjenesten. - Store kostnader veid opp mot helsegevinst. - Etske problemstillinger.				
Foreligger tilgjengelig dokumentasjon for metoden slik at en metodevurdering kan gjennomføres?				
Er metoden forbundet med høy risiko? Ved medisinsk utstyr skriv inn risikoklasse.				

*Spesialisthelsetjenesten har, eller vil få, finansieringsansvaret.

** Gjelder medisinsk utstyr.

*** HTAR kriterier

**** Ref. Beslutningsforum 14.12.2015, sak 64-2015

Saksnummer: 168-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	16.09.2022

Robotassistert kirurgi - kunnskapsgrunnlag som utgangspunkt for drøfting av veien videre. Oppfølging av sak 051-22.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder så behov for et bedre underlag for en drøfting av ulike tilnærminger innenfor området robotassistert kirurgi. Det foreligger nå en kartlegging av kunnskapsgrunnlaget som er utarbeidet av Folkehelseinstituttet i samarbeid med Regionalt kompetansesenter for samordning av medisinsk-teknisk utstyr i Helse Sør-Øst (RKTU). Bestillerforum bes om å utkvittere kartleggingen og drøfte veien videre.

Bakgrunn

Det har vært behandlet en håndfull forslag knyttet til bruken av robotkirurgi til ulike enkelt bruksområder i Nye metoder. Det siste forslaget var ID2022_029 Robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk som ble lagt frem i Bestillerforum i mars 2022. Følgende står i protokollen fra møtet (21.03.2022, sak 051-22):

«Bruk av operasjonsroboter på et voksende antall ulike fagområder representerer overordnede problemstillinger, herunder for eksempel organisering av virksomheter på tvers av helseforetak og på tvers av kirurgiske spesialiteter for å utnytte tilgjengelige ressurser best mulig. Innkjøp og tilhørende driftsavtaler for denne typen roboter representerer store investeringer.

Forslaget belyser viktige prinsipielle spørsmål. En enkelt metodevurdering begrenset til et fagområde eller en indikasjon, som for eksempel lyskebrokk, vil ikke gi svar på de overordnede problemstillingene.

Sykehusinnkjøp HF opplyser at de er kjent med at det er pågående initiativ med tanke på å anskaffe roboter ved flere helseforetak.

Tidligere er det initiert et arbeid hvor Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF på generelt grunnlag skal se på metoder som det er viktige å gjøre vurderinger på med tanke på anbud.

Det er behov for ytterligere forarbeid før Bestillerforum kan ta stilling til om det eventuelt skal gis oppdrag på området og hvilken innretning oppdrag skal ha.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering av robotassistert lyskebrokkkirurgi. Bestillerforum ber Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF samarbeide om å utarbeide et notat som skisserer forslag til tilnærminger. Notatet legges frem på et kommende møte i Bestillerforum.»

Nå foreligger «Notat om robotassistert kirurgi: Kartlegging av kunnskapsgrunnlag for videre strategiarbeid» som er utarbeidet av Folkehelseinstituttet i samarbeid med Regionalt kompetansesenter for samordning av medisinsk-teknisk utstyr i Helse Sør-Øst (RKTU). Sykehusinnkjøp HF oppgir at de har samarbeidet med RKTU.

Vedlegg 1. Kartlegging. Kunnskapsgrunnlag. Robotassistert kirurgi. UTKAST_Rapport fra FHI

Notat om robotassistert kirurgi:
Kartlegging av kunnskapsgrunnlag for
videre strategiarbeid

Introduksjon	3
Overordnede strategier for innføring og bruk robotassistert kirurgi	4
Beskrivelse av fremgangsmåte	4
Relevante rapporter og publikasjoner	4
Effekt og sikkerhet	5
Beskrivelse av litteratursøket	5
Oppsummering av kirurgiske områder og utfallsmålene som er brukt	5
Gynekologi inkludert hysterektomi	6
Prostatatkirurgi	6
Rektalkirurgi	6
Toraks- og visceralkirurgi	6
Oppsummering av data om effekt og sikkerhet	6
Kostnadseffektivitet	8
Robotassistert kirurgi vs. laparoskopi	8
Robotassistert kirurgi vs. åpen kirurgi	9
Innkjøpskostnad, vedlikehold og avskrivningstid i internasjonale publikasjoner	11
Konklusjon	11
Anskaffelser, kostnader og utbredelse i Norge	12
Kostnadsbilde	12
Forslag til videre strategiarbeid rundt bruk av robotkirurgi i Norge	15
Noen hovedutfordringer som bør besvares i et strategidokument er listet opp under:	15
1. Effekt, sikkerhet og helseøkonomi	15
2. Indikasjoner og indikasjonsglidning	15
3. Økonomiske forhold og personalressurser	16
4. Organisatoriske forhold	16
5. Fremtidige utfordringer og muligheter	16
Referanser	17

Introduksjon

Robotassistert kirurgi (RAS) ble tatt i bruk i Norge i 2004. Per i dag er det innført 21 da Vinci roboter av ulike modeller i norske helseinstitusjoner, og flere foretak har robot i sine investeringsplaner i årene som kommer. Samtlige roboter er innkjøpt fra samme produsenter. Frem til nå har det ikke vært konkurranse i markedet og Intuitive har satt prisen på investering og drift, men da skal det også nevnes at listeprisen på roboter og forbruksmateriell ikke er blitt prisjustert for inflasjon på minst ti år. Flere produsenter er nå i ferd med å lansere konkurrerende utstyr (Robotic XI, ColubrisMX ELS System m. fl.), og det er forventet at både investeringskostnaden og kostnader til service og forbruksmateriell vil falle.

Estimert kostnad for innkjøp av en robot varierer med modellen. Modell Xi med to konsoller koster cirka to millioner euro eksklusive MVA, som antas å utgjøre cirka 25 % av livsløpskostnaden. Dess mer roboten brukes desto større andel av livsløpskostnaden utgjør forbruksmateriellet. Innkjøp av robot, kostnader med engangsutstyr, begrenset flergangsutstyr (15X) utfordrer budsjettene for innkjøp av annet utstyr til sykehusene. En robot kan i teorien benyttes fleksibelt av flere kirurgiske disipliner, og til ulik tid på døgnet, men en prioritert bruk av personalressurser ved operasjonsteam, anestesi og oppfølging på postoperativ avdeling påvirker organisering og mulig gjennomføring av de aktivitetene som ikke er assosiert med RAS ved de samme avdelingene.

Tross 20 års praktisk erfaring og forskning med publikasjoner i et vidt spekter av spesialiteter er det fortsatt mange ubesvarte spørsmål om kostnadseffektivitet og pasientsikkerhet for robotassistert kirurgi versus laparoskopisk eller åpen kirurgi. Enkelte inngrep viser god pasientsikkerhet, mange viser gode operasjonsresultater og noen inngrep kan være teknisk enklere og dermed mer hensiktsmessig å gjennomføre med robot ([Kirurgen](#))(1, 2). Ettersom store investeringskostnader knyttet til robotassistert kirurgi vil gå på bekostning av andre investeringer i spesialisthelsetjenesten, er det betimelig å vurdere metodens kostnadseffektivitet. Bruken av robotassistert kirurgi kan også påvirke organisatoriske forhold som bruk av operasjonsstuer, prioriteringer av personell, ventelister for andre type inngrep som prioriteres ned og opplæringsbehov. I tillegg er det kommet studier (3) på læringskurver for kirurgen som fremhever spørsmålet om alle kirurger bør trenes opp i robotkirurgi, og hvordan de skal trenes for å optimalisere utfallet for pasienten.

Siden 2020 har Folkehelseinstituttet mottatt tre forslag til metodevurdering av robotassistert kirurgi for spesifikke indikasjoner ([Indikasjon I](#), [Indikasjon II](#), [Indikasjon III](#)), men Bestillerforum for nye metoder har hittil ikke vurdert at det er hensiktsmessig å metodevurdere enkeltindikasjoner. Bestillerforum for nye metoder ber nå imidlertid bedt Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF samarbeide om å utarbeide et notat som skisserer forslag til en mer helhetlig tilnærming. For å svare på oppdraget har Folkehelseinstituttet, Regionalt kompetansesenter for samordning av medisinsk-teknisk utstyr i Helse Sør-Øst og Sykehusinnkjøp HF sammenstilt informasjon som belyser fire hovedspørsmål:

- Del 1: Eksisterende metodevurderinger eller strategidokumenter som beskriver prioritering og implementering av robotassistert kirurgi i andre nordiske og europeiske land
- Del 2: Eksisterende oppsummert forskning som belyser effekt, sikkerhet og helseøkonomi for utvalgte indikasjoner
- Del 3: Sammenstilling av data knyttet til pris og anskaffelser
- Del 4: Forslag til videre diskusjonspunkter og prosess

Overordnede strategier for innføring og bruk robotassistert kirurgi

Beskrivelse av fremgangsmåte

For å kunne komme med relevante forslag til videre oppfølging av saker som omhandler robotassistert kirurgi er det naturlig å undersøke om det finnes metodevurderinger eller strategidokumenter som beskriver prioritering og implementering av robotassistert i andre nordiske og europeiske land. Folkehelseinstituttet har derfor gjort et litteratursøk for å søke etter relevante dokumenter som kan bygges videre på. Innenfor rammene av dette notatet har det ikke vært mulig å gjennomføre uttømmende søk av samme kvalitet som i en metodevurdering, men vi har likevel valgt en systematisk tilnærming. Vi har bare søkt etter dokumenter publisert etter 2014.

Første trinn i søkeprosessen var søk i henholdsvis Google og PubMed. Bibliotekar gjennomførte søk og gjorde en første grovsortering av søketreffene. Omtrent tretti dokumenter, en miks av rapporter og tidsskriftsartikler, ble valgt ut i første runde og gjennomgått av to prosjektmedarbeidere i fellesskap. Andre trinn i søkeprosessen bestod i at en bibliotekar gjennomgikk referanselistene i de mest relevante dokumentene fra trinn én, testet Similar Articles-funksjonen i PubMed på noen av tidsskriftsartiklene fra første søk og kjørte et nytt søk i MEDLINE begrenset til publikasjoner med tydelig organisatorisk fokus.

Relevante rapporter og publikasjoner

Vi fant ingen dokumenter som beskriver strategier for førstegangsimplementering av robot, men det kan skyldes at våre utprøvende søk ikke strekker seg lenger tilbake enn 2014. Vi ser imidlertid klare tegn til at organisasjoner i flere land har sett behov for å gjøre opp status og skissere veien videre, vel etter at robot er innkjøpt ved flere institusjoner i en region. Vedlegg 1 inneholder en oversikt over de mest relevante av disse rapportene og publikasjonene.

Flere tilgjengelige rapporter beskriver en intensjon om å få oversikt over utviklingen i investering- og driftsutgifter til engangsutstyr og begrenset flergangsutstyr. Videre beskrives utfordringer ved organisering og prioritering av personale parallelt med indikasjonsglidningen. Tema pasientflukt ved fritt sykehusvalg og ulikhetene i tilbud mellom private og offentlige sykehus blir også diskutert. I noen artikler diskuteres også etiske og psykologiske problemstillinger i knyttet til at pasienter utsettes for eksperimentell og behandlende kirurgi samtidig som det foregår opplæring av personell. Noen artikler omhandler også ergometriske forhold for ansatte ved bruk av robot.

En dansk metodevurdering fra 2015 konkluderer at det frem til 2015 hadde vært begrenset strategiske overveielser forbundet med anskaffelse utbredelse og organisering av robotkirurgi på danske sykehus. Beslutning om innføring var i stor grad basert på ønsker fra medisinsk fagmiljø om å kunne tilby pasienter moderne behandling, og spørsmål om nasjonal/internasjonal konkurranseevne. Ettersom innføringen primært er drevet frem lokalt var det variasjoner i hvordan robotkirurgi var organisert, og det var ikke mulig å konkludere om hvilken organisering som var mest hensiktsmessig. Analysen peker på at det er viktig å ha organisatorisk og strategisk oppmerksomhet på beslutninger om hvilke indikasjoner som skal prioriteres for robotkirurgi da dette er vesentlig for å sikre god kapasitetsutnyttelse, tilstrekkelig volum og tilstrekkelig opplæring.

Effekt og sikkerhet

Beskrivelse av litteratursøket

Målet med litteratursøket var å identifisere metodevurderinger, systematiske oversikter og primærstudier om effekt og sikkerhet av robotkirurgi. Gjennom søket ønsket vi å danne oss et bilde av hva slags primærstudier som er publisert, hvilke indiksjoner disse omfatter og hvilke utfall som var målt. Innenfor rammene av dette notatet gjennomførte vi ikke fullstendige litteratursøk, men et enkelt og grovmasket søk ment for å veilede retningen til det videre arbeidet.

Søket ble begrenset til PubMed og terminologien ble beholdt bredt i første instans – «robot assisted surgery». Søket ble da snevret inn på bakgrunn av at EUnetHTA i 2019 publiserte en HTA om robotkirurgi med fokus på thorax og viscerale indikasjoner (4). Dette søket ble derfor tidsbegrenset fra 2018 og frem til i dag. Vi benyttet også filtre for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk til å begrense antall søketreff.

Oppsummering av kirurgiske områder og utfallsmålene som er brukt

Vi fant 12,385 studier på robotassistert kirurgi gjennom litteratursøket – av disse var 616 systematiske oversikter og 314 RCT studier. Studiene dekker følgende indikasjoner, men er ikke begrenset til disse, tabell 1:

Tabell 1: Indikasjoner som er dekket av studier.

Inngrep	RCT	Systematiske oversikter
Gynekologi inkludert hysterektomi	70	93
Prostatakirurgi	50	66
Rektalkirurgi	14	49
Nefrektomi	13	47
Leverreseksjon	0	29
Ryggkirurgi	14	25
Nyretransplantasjon	2	21
Fedmekirurgi	1	17
Spiserørskirurgi	7	14
Gastrektomi	7	13
Galleblærekirurgi	4	11
Lungekirurgi	2	11
Lyskebrokkkirurgi	2	10
Thyroidektomi	3	7
Ventralbrokkkirurgi	4	5
Mastektomi	0	3
Mediastinal kirurgi	2	2
Abdominalveggsrekonstruksjon	1	0
Kolonreseksjon	0	0

Gynekologi inkludert hysterektomi

Cochrane publiserte i 2019 en systematisk oversikt der konvensjonell laparoskopisk kirurgi og åpne inngrep ble sammenlignet med robotkirurgi for sakrokolpopeksi, hysterektomi og endometriose (5). Oversikten fant at for sakrokolpopeksi og hysterektomi var kvaliteten til dokumentasjonen om effekt og sikkerhet lav for robotkirurgi sammenlignet med laparaskopi, mens antall komplikasjoner var sammenlignbare for de to metodene. For kreftrelatert sykdom var kunnskapsgrunnlaget enda mer usikkert ettersom overlevelseshdata manglet. Forfatterne skriver at robotkirurgi er et operatør-avhengig utstyr og at det derfor er vanskelig å separere teknologi fra operatør.

Prostatatkiurgi

En systematisk oversikt fra 2022 inkluderer 47 studier, både prospektive og retrospektive, om flere ulike inngrep: laparoskopisk radikal prostatektomi, laparoskopisk enkel prostatektomi, robotassistert radikal prostatektomi og robotassistert enkel prostatektomi (3). Av de inkluderte studiene var det bare to som sammenliknet to typer inngrep samtidig, de resterende 45 evaluerte bare én type inngrep. Den systematiske oversikten fokuserer på at læringskurvene ser ut til å være høye for både laparoskopisk radikal prostatektomi og robotassistert radikal prostatektomi. Hvilke utfall som måles varierer. Ved radikale inngrep måles ofte biokjemisk residivrate, urinkontinens, potens, perioperative komplikasjoner og kirurgisk marginstatus. Ved enklere inngrep fokuserer forfatterne på utfall som operasjonstid, estimert blodtap, lengde på sykehusopphold, onkologiske utfall (positiv kirurgisk marginfrekvens), biokjemisk residivrate, sikkerhet (samlet komplikasjonsrate) og funksjonelle utfall (urinkontinens og potens). Dermed er det vanskelig å trekke konklusjoner fra de studier som er beskrevet.

Rektalkirurgi

En systematisk oversikt som sammenligner robotkirurgi versus laparaskopi inkluderte 20 studier og viste at robotkirurgi tok lenger tid samtidig som blodtapet var sammenlignbart (6). Ved bruk av robotkirurgi var det mindre sannsynlighet at åpen kirurgi måtte benyttes ved komplikasjoner enn ved laparaskopi. Tiden det tok før tarmfunksjon var gjenopprettet var kortere etter robotkirurgi enn etter laparaskopi. Det var ingen signifikante forskjeller i anastomoselekkasjerate, men den postoperative komplikasjonsraten var redusert med robot kirurgi. Ikke alle inkluderte studier rapporterte alle utfall.

Toraks- og visceralkirurgi

EUnetHTA publiserte i 2019 (4) en «Rapid Relative Effectiveness Assessment» for kirurgiske inngrep som for eksempel lungereseksjon, mediastinal kirurgi, spiserørsreseksjon, fedmekirurgi, kolonreseksjon, galleblæreseksjon, leverreseksjon, gastrektomi, abdominalvegg rekonstruksjon, lyskebrokkirurgi, ventralbrokkirurgi og rektalkirurgi. De fant at effekten av robotassistert kirurgi sammenliknet med åpen og laparoskopisk kirurgi var usikker, evidensgrunnlaget var dårlig, studiene var ofte enarmede og viktige utfall ble ikke målt. For noen inngrep, som gastrektomi sammenliknet med laparoskopiske inngrep, kan det være en reduksjon i postoperative komplikasjoner med robotassistert kirurgi. Dokumentasjon viste også at robotkirurgi førte til økte operasjonstider. Det manglet dokumentasjon angående blodtap – de fleste studiene rapporterte mindre blodtap med robotkirurgi, men da sammenliknet med åpne inngrep. Hovedkonklusjonen var at flere, større, multisenter studier var nødvendig for å ha et bedre dokumentasjons- og beslutningsgrunnlag.

Oppsummering av data om effekt og sikkerhet

De publiserte studiene om robotkirurgi varierer mye i design og kvalitet, og denne variasjonen gjør det vanskelig å sammenlikne resultater mellom studier og mellom ulike indikasjoner. Innenfor hver

indikasjon varierer det for eksempel hva slags behandling som er benyttet som kontroll eller sammenligningsintervensjon, og mange studier omfatter ingen sammenligning i det hele tatt.

Det er fortsatt mange studier som sammenlikner robotkirurgi med åpne kirurgiske inngrep, men det er hovedsakelig konvensjonell laparoskopisk kirurgi som bør benyttes som sammenligning. Mange tilgjengelige studier er av eldre dato, det vil si at kunnskapsgrunnlaget ikke har endret seg vesentlig i de senere år. Det vi var usikre på for ti år siden er ofte like usikkert i dag. Til tross for at dokumentasjonsgrunnlaget i liten grad har endret seg er det grunn til å spørre om teknologien, selve roboten, er blitt forbedret siden for eksempel da Vinci først kom på markedet i 2004. Et av områdene der forbedringer er skjedd er at instrumentene er blitt mindre. Utstyrets diameter er redusert fra 8mm til 5mm ([Intuitive](#)), noe som skal redusere risiko for vevsskade. Siden 2009 har det også vært mulig å ha to brukerkonsoller, og i 2014 ble antall tilgjengelige instrumenter utvidet. Det er noen eksempler på utvikling som peker på at det har foregått forbedringer av utstyret som kan gjøre det problematiske å basere metodevurderinger på gamle studier, for da sammenlikner man med utdatert utstyr.

Kostnadseffektivitet

For å kunne besvare prioriteringskriteriene ([Meld. St. 34, 2015-2016](#)) er det nødvendig å utarbeide en helseøkonomisk modell og deretter utføre en kostnadseffektivitetsanalyse basert på norske forhold. I dette notatet vil vi verken utvikle en modell eller utføre kostnadseffektivitetsanalyser basert på norske forhold, men vi gjør rede for noen kostnadseffektivitetsanalyser av robotassistert kirurgi som er utført i andre land. Kostnadseffektivitetsanalysene er ment å veie fordeler av robotkirurgi (for eksempel redusert liggetid på ulike overvåkningsnivåer) opp mot de økonomiske implikasjonene. Kostnadseffektivitetsanalyser som er utført i andre land forteller ikke om robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt tiltak i Norge, men de gir oss noe informasjon om hvilke vurderinger som er gjort i andre land.

Vi har valgt å presentere aktuelle publikasjoner fra den nylig publiserte systematiske oversikten fra Bai et al. 2022 (7). Bai et al. 2022 (7) har ekskludert økonomiske evalueringer som ikke er kost-nytte analyse eller som er skrevet på andre språk enn engelsk eller kinesisk.

Vi har i denne oppsummeringen valgt å kun presentere kost-nytte analyser som sammenligner robotassistert kirurgi med enten laparoskopi eller åpen kirurgi. Som beskrevet i avsnittet om effekt og sikkerhet er det stor usikkerhet knyttet til deler av kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet, og da særlig for sammenligningen mellom robotassistert kirurgi og laparoskopi. Usikkerhet knyttet til de positive effektene av robotkirurgi gir nødvendigvis stor usikkerhet i estimeringen av inkrementell kostnadseffektivitetsratio.

Robotassistert kirurgi vs. laparoskopi

I den systematiske oversikten til Bai et al. 2022 (7) sammenlignes robotassistert kirurgi med laparoskopi i seks ulike kirurgiske behandlinger: prostatektomi (fire publikasjoner), kolektomi (tre publikasjoner), proktektomi (fire publikasjoner), hysterektomi (en publikasjon), distal pankreaktektomi (tre publikasjoner), nefrektomi (en publikasjon) og sakrokolpopexi (en publikasjon). Tabellen under viser informasjon knyttet til hvilket perspektiv som er brukt i hver enkelt analyse, tidshorisont, betalingsvillighet og inkrementell kostnadseffektivitetsratio. Studiene er listet i Vedlegg 2, og i det følgende gir vi en kort oppsummering av hovedresultater for sammenligning av robotassistert kirurgi versus laparoskopi:

Prostatektomi

Tre av fire publikasjoner (8-10) viser til resultater som favoriserer robotprostatektomi over laparoskopi. Robotprostatektomi har høyere kostnader enn laparoskopi. De høye kostnadene kan imidlertid være oppveid av en mild helsegevinst som følge av lavere risiko for tidlig skade ved bruk av robotprostatektomi sammenlignet med laparoskopi. Robotprostatektomi vil i disse tilfeller anses som kostnadseffektivt sammenlignet med laparoskopi. En av fire publikasjoner (10) resulterer i et kostnadseffektivt resultat i favør av laparoskopi. Resultatet ble estimert med bakgrunn i 100 operasjoner per år. Det påpekes at en økning i antall operasjoner kan resultere i et mer kostnadseffektivt resultat, men dette vil avhenge av pris på forbruksmateriell. I Norge anses full drift for å tilsvare opp mott 400 prosedyrer per år.

Kolektomi

To av tre publikasjoner (11, 12) viser til kostnadseffektive resultater for robotkolektomi sammenlignet med laparoskopi. En av tre publikasjoner (13) konkluderer de med at økt bruk kan føre til et mer kostnadseffektivt resultat, siden helsegevinsten kan gi et bedre utfall.

Proktektomi

Tre av fire publikasjoner (14-16) viser til gunstige resultater for robotproktektomi. Det antydes at robotproktektomi er kostnadseffektivt på lang sikt. En av fire publikasjoner (17) viser at laparoskopi er noe mer kostnadseffektivt enn robotproktektomi. Det understrekes imidlertid i denne artikkelen at robotproktektomi kan bli kostnadseffektivt på sikt om kostnader og liggedøgn reduseres.

Hysterektomi

Én publikasjon (18) viser et kostnadseffektivt resultat i favør av laparoskopi sammenlignet med robsthysterektomi.

Distal pankreaktektomi

Alle tre publikasjoner (11, 19, 20) viser til kostnadseffektive resultater for robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi. Robotassistert kirurgi i dette tilfellet er assosiert med forbedring i helsegevinst, samtidig som det er en høyere kostnad knyttet til roboten. Det diskuteres i en av publikasjonene (19) at en spredning av robotteknologi, med lettere tilgang og mulig kostnadsreduksjon, kan øke bærekraften til denne prosedyren.

Nefrektomi

Det finnes én publikasjon (21) som viser at robotnefrektomi og laparoskopi for nefrektomi har lignende utfall av helsegevinst, samtidig er det høyere kostnader knyttet til robotnefrektomi sammenlignet med laparoskopi. Robotassistert kirurgi er derfor ikke et kostnadseffektivt alternativ i denne sammenheng.

Robotassistert kirurgi vs. åpen kirurgi

I den systematiske oversikten til Bai et al. 2022 (7) sammenlignes også robotassistert kirurgi med åpen kirurgi i åtte ulike kirurgiske behandlinger: prostatektomi (tre publikasjoner), kolektomi (en publikasjoner), proktektomi (en publikasjoner), gasterektomi (to publikasjon), hysterektomi (en publikasjon), cystektomi (en publikasjoner), rygggradsoperasjon (en publikasjon) og sakrokolpopeksi (en publikasjon). Tabellen under viser informasjon knyttet til hvilket perspektiv som er brukt i hver enkelt analyse, tidshorisont, betalingsvillighet og inkrementell kostnadseffektivitetsratio. Studiene er listet i Vedlegg 3, og i det følgende gir vi en kort oppsummering av hovedresultater for sammenligning av robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi:

Prostatektomi

En av de tre publikasjoner (22) antyder at robotprostatektomi har både høyere kostnader og liten helsegevinst sammenlignet med åpen kirurgi. To av de tre publikasjonene (9, 23) viser imidlertid i kostnadseffektive resultater i favør av robotprostatektomi.

Kolektomi

Basert på denne ene publikasjonen (13) er robotkolektomi mer kostnadseffektivt enn åpen kirurgi. Det koster mindre og har en høyere helsegevinst.

Proktektomi

Basert på denne ene publikasjonen (17) er robotproktektomi mer kostnadseffektivt enn åpen kirurgi. Det koster mindre og har en høyere helsegevinst.

Gastrektomi

To publikasjoner (24, 25) konkluderer med at robotgastrektomi er trygt sammenlignet med åpen gastrektomi. Den ene publikasjonen (24) viser at robotgastrektomi resulterer i kortere sykehusopphold, mindre blodtap for pasienter og mindre sykkelighet sammenlignet med åpen

gastrektomi. Den andre publikasjonen (25) viser at robotassistert kirurgi har tilnærmet like kostnader som åpen gastrektomi, selv om driftskostnader er høyere for robotsystemet. Begge publikasjoner konkluderer med at robotgastrektomi er et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med åpen gastrektomi.

Hysterektomi

Én publikasjon (26) viser at pasientene får forbedret helse innen seks uker etter operasjon til en høy kostnad per helsegevinst med robsthysterektomi sammenlignet med abdominal hysterektomi. Produksjonstap og uførhet var lavere for pasienter som hadde gjennomgått robsthysterektomi, mens helsetjenestekostnaden var høyere med bruk av robsthysterektomi sammenlignet med abdominal hysterektomi, selv om det er flere komplikasjoner knyttet til sistnevnte.

Cystektomi

Én publikasjon (27) konkluderer med at robotcystektomi er kostnadseffektivt sammenlignet med åpen kirurgi når forekomsten av komplikasjoner og transfusjoner er betydelig lavere.

Sakrokolpopeksi

Én publikasjon (6) konkluderer med at robotassistert kirurgi ikke er det mest kostnadseffektive alternativet på kort eller lang sikt. På kort sikt er åpen kirurgi mest kostnadseffektiv, og på lang sikt er laparskopi mest kostnadseffektivt.

Ryggradsoperasjon

Én publikasjon (28) konkluderer med at robotassistert kirurgi for ryggraden har 30% høyere kirurgiske kostnader og høyere risiko for komplikasjoner sammenlignet med åpen ryggradskirurgi. Samtidig er kostnad per kvalitetsjusterte leveår godt under terskelen for betalingsvillighet, altså kostnadseffektivt.

Innkjøpskostnad, vedlikehold og avskrivningstid i internasjonale publikasjoner

For norske tall henvises til kapittelet om «Anskaffelser, kostnader og utbredelse i Norge» der Regionalt kompetansesenter for samordning av medisinsk-teknisk utstyr i Helse Sør-Øst har kostnadsestimert robotprosedyrer i OUS. Fra publikasjonene presentert i Bai et al. 2022 har vi også tilgang til noe informasjon om innkjøpspris og vedlikeholdskostnader som gjengir kort her:

Prostatektomi

- Close et al. 2013 (8) presenterer innkjøpspris for robot som £3,090,000 og antar at de utfører 200 operasjoner per år i 10 år.
- Ratchanon et al. (10) presenterer «direkte kostnader til prosedyren» for roboten som Baht 202 231 000 og antar at de utfører 100 operasjoner per 10 år.
- Parackal et al. 2020 (9) presenterer totalprisen av systemet som inkluderer XI-enhet, dobbel konsoll, tilbehør og gjenbrukbart utstyr (til oppstart) til \$4 814 700. De antar årlige vedlikeholdskostnader på \$290 400 og at det kan gjøres 400 prosedyrer per år i 10 år.
- Ontario et al. 2017 (22) viser innkjøpspris for Si- enhet på \$2 400 000, kostnader knyttet til tilbehør på \$500 000 og gjenbrukbart utstyr (som oppstartskostnad) på \$200 000. Vedlikeholdskostnader er satt til \$220 000. De antar at det kan utføres 200 robotassisterte operasjoner per år. Levetiden til en Si-enhet er antatt å være 9 år.

Proktektomi

Av publikasjonene som tar for seg proktektomi viser kun Mäkelä-Kaikkonen et al. (15) vedlikeholdskostnader knyttet til robotassister kirurgi som €140,000 per år. De antar også at de kan operere 284 pasienter per år i 10 år.

Hysterektomi

Av publikasjonene som tar for seg hysterektomi er det kun Lundin et al. (26) som presenterer innkjøpspris til roboten gitt SEK 14 022 750, med årlig vedlikeholdskostnad gitt som SEK 1 307 600 og avskrivningstid på åtte år. De tar også for seg to ulike scenarier, der de enten behandler 300 pasienter per år eller 500 pasienter per år i 10 år.

Ryggradsoperasjon

Av publikasjoner som tar for seg ryggradsoperasjon er det kun Passias et al. (28) som presenterer driftsgebyrer og innkjøpskostnader knyttet til robotassistert kirurgi. De viser seg å være nesten \$20 000 høyere enn åpen kirurgi (\$60 047 vs. \$42 539).

Når det gjelder kolektomi, gastrektomi, distal pankreaktektomi, nefrektomi, cystektomi og sakrokolpopeksi er det ingen av de inkluderte publikasjonene som presenterer innkjøpspris eller vedlikeholdskostnader.

Konklusjon

Basert på en gjennomgang av internasjonale kostnadseffektivitetsanalyser konkluderer Bai et al. 2022 (7) med at robotassistert kirurgi trolig er kostnadseffektivt sammenlignet med åpen kirurgi. Når det gjelder sammenligning av robotassistert kirurgi og laparoskopisk kirurgi er resultatene mer usikre, og Bai et al. konkluderer at der trengs flere studier for å kunne beslutte om og i hvilken setting robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt tiltak sammenlignet med laparoskopisk kirurgi.

Anskaffelser, kostnader og utbredelse i Norge

Kostnadsbilde

Frem til nå har mangel på konkurranse medført at robotassistert kirurgi fortsatt er forbundet med meget høye kostnader, både å anskaffe og i drift. I løpet av 2022 forventes det reell konkurranse i markedet og det forventes at både investerings- og driftskostnadene reduseres fremover. Derfor kan bruk av historiske priser, hvor Intuitive var monopolist, gi et feilaktig kostnadsbilde for kommende beslutninger og kost/nytte-analyser.

Historisk har kostnader til kirurgiske roboter vært i Euro og ikke NOK, noe som har medført betydelig valutarisiko.

I diskusjonene rundt anskaffelse av kirurgiske roboter, har hovedfokus vært på størrelsen på investeringskostnadene. I et livsløpsperspektiv utgjør investeringskostnaden en mindre andel av livsløpskostnaden. Ved full drift, vil investeringskostnaden utgjøre mindre enn en fjerdedel av de totale kostnadene. Beskrivelsen av kostnadsbildet ved dagens roboter, er oppsummert på følgende måte:

- Investeringskostnader
- Driftskostnader
 - Forbruksmateriell
 - Servicekostnader

Investeringskostnader

I stor grad har robotkirurgiteknologi blitt assosiert med da Vinci-teknologi fra Intuitive.

Frem til nå har investeringskostnadene vært basert på Intuitive sin priser. Intuitive har to modeller tilgjengelig i det norske/nordiske markedet:

- Modell Xi: Den største modellen med størst operasjonsområde og integrasjon mot et spesifikt operasjonsbord. Det er også den dyreste modellen.
- Modell X: Det er en mindre modell og erstatter for den tidligere Si-modellen

Intuitive opererer med følgende listepriser for selve robotene eksl. MVA.

Duo konsoll		Antall prosedyrer i snitt per år				
Antall enheter	Model	<225	225-275	275-325	325-375	375+
1	X	€ 1 550 000	€ 1 500 000	€ 1 450 000	€ 1 400 000	€ 1 350 000
2	X	€ 1 500 000	€ 1 450 000	€ 1 400 000	€ 1 350 000	€ 1 300 000
3+	X	€ 1 450 000	€ 1 400 000	€ 1 350 000	€ 1 300 000	€ 1 250 000
1	Xi	€ 2 050 000	€ 1 950 000	€ 1 850 000	€ 1 775 000	€ 1 700 000
2	Xi	€ 2 000 000	€ 1 875 000	€ 1 775 000	€ 1 700 000	€ 1 625 000
3+	Xi	€ 1 900 000	€ 1 800 000	€ 1 700 000	€ 1 625 000	€ 1 550 000

Listeprisen har frem til nå danne utgangspunktet for prisforhandlingene, og reell investeringskostnader har vært lavere enn listeprisen.

Driftskostnader

I robotens levetid utgjør driftskostnadene tre fjerdedeler av livsløpskostnadene. Driftskostnadene kan deles inn i forbruksmateriell inkl instrumenter og servicekostnader. Forbruksmateriell utgjør over 60 % av livsløpskostnaden, mens servicekostnadene utgjør i underkant av 15 %.

Forbruksmateriell

Historiske kostnadsdata er knyttet til Intuitive. I 2019 ble det gjennomført et strategiprojekt i OUS for å vurdere ytterligere bredding av robotkirurgi ved foretaket. Som en del av prosjektet ble kostnadene til samtlige robotassistert prosedyrer analysert. Kartleggingen gjennomgikk bruk av alt av forbruksmateriell på hver enkel prosedyre uavhengig av om det er proprietært eller ikke. Tabellen under viser forbruksmateriellkostandene ved prosedyrene som gjennomføres på Aker med Xi-modellen i NOK:

Prosedyrerområder	Kostnader per prosedyre		
	Proprietært forbruksmateriell og instrumenter	Annet forbruksmateriell	Totale kostnader
Prostatectomi	9 880	6 895	16 775
Nyrereseksjon	9 880	5 780	15 660
Pyeloplastikk	9 880	5 412	15 292
Cystectomi	21 509	12 949	34 458
Nefrectomi	9 880	5 694	15 574
Ventrikelkirurgi	19 757	5 142	24 899
Rektumkirurgi	22 555	7 959	30 514

Servicekostnader

Alt vedlikehold av de kirurgiske robotene gjøres av tekniske ressurser fra Intuitive. Intuitive har i sin portefølje 4 ulike serviceavtalenivåer

- Nivå 1: dVEssential NFHU (Inkluderer deler)
- Nivå 2: dVEssential Care
- Nivå 3: dVComplete Care
- Nivå 4: dVPremium Care

Intuitive opererer med følgende listepriser for de ulike serviceavtalenivåene. Per dags dato er samtlige avtaler i regionen tegnet på nivå 3.

Modell	dVEssential NFHU	dVEssential	dVComplete Care	dVPremium Care	dVEssential NFHU	dVEssential	dVComplete Care	dVPremium Care
da Vinci Xi Dual	€ 65 000	€ 125 000	€ 175 000	€ 190 000	kr 656 500	kr 1 262 500	kr 1 767 500	kr 1 919 000
da Vinci Xi	€ 55 000	€ 105 000	€ 150 000	€ 165 000	kr 555 500	kr 1 060 500	kr 1 515 000	kr 1 666 500
da Vinci X Dual	€ 60 000	€ 120 000	€ 155 000	€ 170 000	kr 606 000	kr 1 212 000	kr 1 565 500	kr 1 717 000
da Vinci X	€ 50 000	€ 100 000	€ 130 000	€ 145 000	kr 505 000	kr 1 010 000	kr 1 313 000	kr 1 464 500
da Vinci Si Dual	€ 60 000	€ 120 000	€ 175 000	€ 190 000	kr 606 000	kr 1 212 000	kr 1 767 500	kr 1 919 000
da Vinci Si	€ 50 000	€ 100 000	€ 150 000	€ 165 000	kr 505 000	kr 1 010 000	kr 1 515 000	kr 1 666 500

Listeprisen danner utgangspunktet for prisforhandlingene og de reelle årlige servicekostnadene er i mange tilfeller lavere enn listeprisen.

Roboter i regionen

- SØHF:
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
- OUS:
 - 2 stk. da Vinci modell Xi
 - 1 stk. da Vinci modell Si
- Ahus:
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
 - 1 stk. da Vinci modell X
- SIHF
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
 - 1 stk. da Vinci modell Si (1 årig låneavtale)
- VVHF
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
- SiV HF
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
- STHF
 - 1 stk. da Vinci modell Xi
- SSHF
 - 1 stk. da Vinci modell Si

I tillegg til dette er det i ferd med å anskaffes ytterligere 2 roboter henholdsvis til OUS og SSHF. SIHF er også i prosess med å finne erstatning til låneroboten. I tillegg vurderes det ytterligere roboter til Ahus, OUS Radium-prosjektet og Vestre Viken.

Forslag til videre strategiarbeid rundt bruk av robotkirurgi i Norge

Innenfor robotassistert kirurgi forventes en markant utvikling de kommende årene, hvor robotkirurgi vil bli anvendt på flere nye fagområder samtidig med at teknologien og markedet endrer seg raskt. Det forventes at det blir flere leverandører og mer konkurranse innenfor flere av fagområdene, men spørsmål om prioritering av robotkirurgi er en kompleks problemstilling. Innkjøp av robot til robotkirurgi krever store investeringer, og sammenlignet med laparoskopisk kirurgi er fordelene i liten grad dokumentert. For å hente ut potensielle gevinster er det imidlertid essensielt at sykehusene får tilstrekkelig volum og at kirurgene får tilstrekkelig erfaring fra kirurgiske prosedyrer som bør utføres ved hjelp av robot.

Det er nødvendig å etablere en nasjonal strategi for prioritering og bruk av robotkirurgi. Et slikt arbeid må ta hensyn til forskningsbasert dokumentasjon, kostnadseffektivitet, kliniske vurderinger om hvilke prosedyrer som egner seg best, kirurgers behov for opplæring og behovet for tilstrekkelig volum/pasientgrunnlag. På grunn av volumbetraktninger kan det være hensiktsmessig å utarbeide et strategidokument for robotkirurgi på tvers av helseregionene. Tett involvering av relevante fagmiljø i utarbeidelsen av en strategi er nødvendig for å gi tilstrekkelig forankring og legitimitet.

Noen hovedutfordringer som bør besvares i et strategidokument er listet opp under:

1. Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

Gjennomgang av forskningslitteraturen kan gi oversikt over hvilke inngrep som viser tidseffektivitet, gir økt pasientsikkerhet og bedret operasjonsresultat ved robotassistert kirurgi. Denne typen kunnskapsoppsummering kan gi grunnlag for videre prioriteringer, legge rammer for lokalisering og samlokalisering av robotassistert kirurgi for enkeltinngrep og innen fagområder. Det er i tillegg viktig å vite hvor nytt inngrepet som indikasjon for robotassistert kirurgi er, for tidlig i forløpet kan det være høyere komplikasjonsrate enn med åpne eller laparoskopiske inngrep. Slike vurderinger kan påvirke både effekt, sikkerhet og helseøkonomiske evalueringer.

Det er viktig å være bevisst på hva som benyttes som sammenligning i komparative studier, og at man benytter komparatorer som overensstemmer med gjeldende klinisk praksis. Åpen kirurgi bør eksempelvis ikke benyttes som komparator dersom laparoskopi er det mest realistiske alternativet til bruk av robot.

2. Indikasjoner og indikasjonsglidning

Etter anskaffelse av en robot inntreffer mekanismer som skal forhindre at roboten står utbrukt. Kirurger ønsker volum og industri ønsker å selge driftsutstyr. Hvis pasientgrunnlaget ikke er stort nok til å fylle operasjonslister med prioriterte indikasjoner kan slike mekanismer bidra til indikasjonsglidning, det vil si at man åpner for at nye pasientgrupper prioriteres for robotkirurgi. På sikt kan dette føre til kapasitetsbrist og behov for anskaffelse av flere roboter. For å vurdere aktuelle indikasjoner kan det være aktuelt å innhente tall fra NPR data (gjennom kode for robotkirurgi) for å beskrive spredning av inngrep basert på antall og type.

De siste årene er fokuset flyttet til neste generasjons roboter, markedsutvidelse med nye tilgjengelige robot produsenter andre enn da Vinci, RAS knyttet til kunstig intelligens, indikasjonsglidning for RAS til pediatrik kirurgi og fokus på standardiserte opplæringsmodeller for yngre kollegaer. Mye av denne informasjonen kan være nyttig i arbeidet med pasientsikkerhet og de utfordringene som kommer med nyinvesteringer av roboter.

3. Økonomiske forhold og personaressurser

Se på utgifter forbundet med kommende investeringer, reinvesteringer og drift av robot etter nye investeringer, beskrive gjeldende avtaler og se løpende personalutgifter samt beskrive behov for ytterligere personalressurser hvis robot skal benyttes utover arbeidstid på dagtid. Roboters levetid og behov for å erstatte gamle roboter bør inngå som en del av diskusjonen om økonomiske forhold.

4. Organisatoriske forhold

Beskrive potensiale for en felles investeringsstrategi ut ifra prinsippet om lik tilgang til behandling, antyde potensiale for å samlokalisere robotkirurgi for enkelte mer sjeldne inngrep og investere bredere i kompetanse og utstyr for indikasjoner der robotassistert kirurgi tar over for åpen/laparoskopisk kirurgi. Organisering bør sees i sammenheng med læringskurver og realistiske forventninger til volum i en norsk setting.

Det er også mulig å belyse etiske, psykologiske og ergometriske forhold.

5. Fremtidige utfordringer og muligheter

Robotkirurgi gjør at inngrepet er bedre tilrettelagt for kirurgen, de kan operere lengre, være stødigere i 'hånden' og skade mindre vev i de inngrepene som gjøres (29), men ikke alle sider av teknologien er like tydelig beskrevet. Intuitive, produsenten av Da Vinci, beskriver at algoritmer er brukt i roboten, men det er ikke tydelig om teknologien åpner for bruk av maskinlæring på et høyere eller lavere nivå. I operasjonsplanlegging er maskinlæring et redskap i bruk innenfor for eksempel radiologi for å visualisere detaljer 'in situ' i operasjonsalen.

Intuitive vil lansere en ny generasjon roboter, som kan føre til at innkjøpte roboter kasseres. Helseforetakene må da ta stilling til eventuelt nyinnkjøp som medfører store nye investeringer. Det er nå også flere andre aktører på vei inn på markedet for robotkirurgi som vil gi Intuitive konkurranse og åpne for mindre monopol, men medfører en konsekvens for allerede inngåtte avtaler.

Medtronics Hugo™ RAS system er nå [CE merket](#), og Intuitive har utviklet [«shape sensing technology»](#), som leser anatomen i det den beveges inn i kroppen og kan stå imot krefter når noe føres gjennom den. Robotene som lanseres de neste årene blir mer avanserte med maskinlæring og mulig kunstig intelligens som avanserer kirurgien.

Det er nylig publisert [Artificial intelligence in healthcare: Applications, risks, and ethical and societal impacts](#) av EU Parlamentet som prøver å ta for seg noen av implikasjonene som vil følge av implementering av kunstig intelligens i helsevesenet.

Dette er et område i utviklingen, der den kliniske effekten og sikkerheten må evalueres da denne type avansert utstyr ikke har vært i bruk tidligere.

Det kan være nyttig å etablere interregionale kvalitetsregistre om bruk av robotkirurgi. Det kan gi sanntidsdata til bruk i leveranser som i Nye Metoder og for implementering av robotassistert kirurgi i det norske helsevesenet. Videre kan det brukes for å ta stilling til nye investeringer, vurdere samlokalisering av funksjoner for inngrep med lavt volum.

Referanser

1. Butterworth JW, Butterworth WA, Meyer J, Giacobino C, Buchs N, Ris F, et al. A systematic review and meta-analysis of robotic-assisted transabdominal total mesorectal excision and transanal total mesorectal excision: which approach offers optimal short-term outcomes for mid-to-low rectal adenocarcinoma? *Tech Coloproctol.* 2021;25(11):1183-98.
2. Zahid A, Ayyan M, Farooq M, Cheema HA, Shahid A, Naeem F, et al. Robotic surgery in comparison to the open and laparoscopic approaches in the field of urology: a systematic review. *J Robot Surg.* 2022.
3. Grivas N, Zachos I, Georgiadis G, Karavitakis M, Tzortzis V, Mamoulakis C. Learning curves in laparoscopic and robot-assisted prostate surgery: a systematic search and review. *World J Urol.* 2022;40(4):929-49.
4. EUnetHTA. Robot-assisted surgery in thoracic and visceral indications. Collaborative assessment.: EUnetHTA; 2019 06.05.2019.
5. Lawrie TA, Liu H, Lu D, Dowswell T, Song H, Wang L, et al. Robot-assisted surgery in gynaecology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):Cd011422.
6. Wang X, Cao G, Mao W, Lao W, He C. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(5):979-89.
7. Bai F, Li M, Han J, Qin Y, Yao L, Yan W, et al. More work needed on cost-utility analyses of robotic-assisted surgery. *J Evid Based Med.* 2022.
8. Close A, Robertson C, Rushton S, Shirley M, Vale L, Ramsay C, et al. Comparative cost-effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of men with localised prostate cancer: a health technology assessment from the perspective of the UK National Health Service. *Eur Urol.* 2013;64(3):361-9.
9. Parackal A, Tarride JE, Xie F, Blackhouse G, Hoogenes J, Hylton D, et al. Economic evaluation of robot-assisted radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy for prostate cancer treatment in Ontario, Canada. *Can Urol Assoc J.* 2020;14(8):E350-e7.
10. Ratchanon S, Apiwattanasawee P, Prasopsanti K. A cost-utility analysis of laparoscopic radical prostatectomy and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in men with localized prostate cancer in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2015;98 Suppl 1:S14-20.
11. V. Ferri EV, Y. Quijano, D. Hipolito, B. Ielpo, E. Diaz,, I. Fabra LM, R. Isernia, E. Pinna, R. Caruso. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy: a comparative costs effectiveness study. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Sevilla. *Surgical Endoscopy*2019. p. s512.
12. Nuñez Alfonsel J, Ielpo B, Hidalgo-Vega A. PSU11 ROBOTIC VS LAPAROSCOPIC RIGHT HEMICOLECTOMY: A COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL OUTCOMES AND COSTS-EFFECTIVENESS. *Value in Health.* 2019;22:S894.
13. Simianu VV, Gaertner WB, Kuntz K, Kwaan MR, Lowry AC, Madoff RD, et al. Cost-effectiveness Evaluation of Laparoscopic Versus Robotic Minimally Invasive Colectomy. *Ann Surg.* 2020;272(2):334-41.
14. Nuñez Alfonsel J, Ielpo B, Quijano Y, Vicente E, Hidalgo A. PCN183 - ROBOTIC VERSUS LAPAROSCOPIC SURGERY FOR RECTAL CANCER: A COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL OUTCOMES AND COSTS-EFFECTIVENESS. *Value in Health.* 2018;21:S45.
15. Mäkelä-Kaikkonen J, Rautio T, Ohinmaa A, Koivurova S, Ohtonen P, Sintonen H, et al. Cost-analysis and quality of life after laparoscopic and robotic ventral mesh rectopexy for posterior compartment prolapse: a randomized trial. *Tech Coloproctol.* 2019;23(5):461-70.
16. Quijano Y, Nuñez-Alfonsel J, Ielpo B, Ferri V, Caruso R, Durán H, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a comparative cost-effectiveness study. *Tech Coloproctol.* 2020;24(3):247-54.

17. Simianu VV, Curran T, Gaertner WB, Sklow B, Kuntz KM, Kwaan MR, et al. A Cost-Effectiveness Evaluation of Surgical Approaches to Proctectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(6):1512-23.
18. Bintvihok W MT. A Cost-Effectiveness Analysis of Laparotomy, Laparoscopic and Robotic Surgery in Endometrial Cancer. *Sci JWomens Health Care.* 2018;2(1):001-6.
19. De Pastena M, Esposito A, Paiella S, Surci N, Montagnini G, Marchegiani G, et al. Cost-effectiveness and quality of life analysis of laparoscopic and robotic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study. *Surg Endosc.* 2021;35(3):1420-8.
20. Vicente E, Núñez-Alfonse J, Ielpo B, Ferri V, Caruso R, Duran H, et al. A cost-effectiveness analysis of robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy. *Int J Med Robot.* 2020;16(2):e2080.
21. Chang HR. PUK4 Cost-Effectiveness of Robotic-Assisted Partial Nephrectomy. *Value in Health Regional Issues.* 2020;22:S108.
22. Health Quality Ontario: Myra Wang XX, David Wells, Caroline Higgins. Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(11):1-172.
23. Cooperberg MR, Ramakrishna NR, Duff SB, Hughes KE, Sadownik S, Smith JA, et al. Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. *BJU Int.* 2013;111(3):437-50.
24. Nuñez Alfonso J, Ielpo B, Hidalgo-Vega A. PSU19 ROBOTIC ASSISTED GASTRECTOMY COMPARED WITH OPEN RESECTION: A CASE-MATCHED STUDY OF CLINICAL OUTCOMES AND COST-EFFECTIVENESS. *Value in Health.* 2019;22:S895.
25. Caruso R, Vicente E, Núñez-Alfonse J, Ferri V, Diaz E, Fabra I, et al. Robotic-assisted gastrectomy compared with open resection: a comparative study of clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *J Robot Surg.* 2020;14(4):627-32.
26. Lundin ES, Carlsson P, Wodlin NB, Nilsson L, Kjölhede P. Cost-effectiveness of robotic hysterectomy versus abdominal hysterectomy in early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1719-25.
27. Kukreja JB, Metcalfe MJ, Qiao W, Kamat AM, Dinney CPN, Navai N. Cost-Effectiveness of Robot-assisted Radical Cystectomy Using a Propensity-matched Cohort. *European Urology Focus.* 2020;6(1):88-94.
28. Passias PG, Brown AE, Alas H, Bortz CA, Pierce KE, Hassanzadeh H, et al. A cost benefit analysis of increasing surgical technology in lumbar spine fusion. *Spine J.* 2021;21(2):193-201.
29. Leal Ghezzi T, Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery. *World J Surg.* 2016;40(10):2550-7.

Vedlegg 1: Et utdrag fra søket på organisering av robotkirurgi og strategi.

Land, år	Tittel	Tema	Utgiver
UK, 2015	Clinical Commissioning Policy: Robotic-Assisted Surgical Procedures for Prostate Cancer	<u>Policy dokument</u> som skal sikre at robotkirurgi tilbys pasienter med prostatakraft	NHS
Danmark, 2015	Medicinsk teknologivurdering af robotassisteret kirurgi	<u>HTA</u> om effekt og sikkerhet som også inneholder egne kapitler om organisering, økonomi og anskaffelser	HTA Danmark CFK · Folkesundhed & Kvalitetsudvikling.
Italia, 2017	Chirurgia robotica: Evidence search of the effects, costs and organizational aspects of robotic surgery	<u>HTA</u> om effekt og sikkerhet som også inneholder egne kapitler om organisering. På italiensk, men med engelsk sammendrag	RIHTA & Age.na.s
Sverige, 2015	Utvärdering av robotassisterad laparoskopisk kirurgi hälsoekonomiska och etiska aspekter	<u>HTA</u> med fokus på helseøkonomi og etikk	Sydöstra sjukvårdsregionen
Sverige, 2019	Uppföljning robotkirurgi	<u>Statusrapport</u> med oppsummering av erfaringer – antall inngrep, liggetider og økonomi	Region Jämtland og Härjedalen
Sverige, 2013	Robotassisterad Kirurgi i SV. Utbreding, omfatting og tillempning	<u>Kartlegging</u> av bruk av robotkirurgi i Sverige	Sosialstyrelsen
Europa, 2019	Robot-assisted surgery in thoracic and visceral indications	<u>HTA</u> med fokus på effekt og sikkerhet.	EUnetHTA
Greece, 2014	Impacts of Robotic Assisted Surgery on Hospital's Strategic Plan	<u>Tidsskriftartikkel</u> om introduksjon av robotkirugi i helsetjenesten. Foreslår rammeverk for SWOT-analyser	National centre for public administration

			and local government
UK, 2022	Robotic-Assisted-Surgery and New Models of Surgical Care	<u>Strategidokument</u> som oppsummerer industriens syn på vanlige utfordringer og ofte diskuterte tema. Fokus på UK.	The Association of British HealthTech Industries (ABHI)
Australia, 2018	Robotic Surgery Plan 2018–2021	<u>Strategidokument</u> med plan for innføring og oppskalering, inkludert plan for opplæring og satsningsområder	Metro North, Sykehusregion
Australia, 2019	Strategy plan surgery	<u>Forsknings og utviklingsplan</u> som også omfatter robotkirurgi	Sydney, Helseregion
Australia, 2021	Detailed cost of robotic-assisted surgery in the Australian public health sector: from implementation to a multi-specialty caseload	<u>Tidsskriftartikkel</u> med fokus på kostnader forbundet med robotkirurgi.	Surgical Outcomes Research Centre (SOuRCe)

Vedlegg 2: Robotassistert kirurgi vs. laparoskopi

Publikasjon	Type kirurgi	Perspektiv	Tidshorisont	ICER	Betalingsvillighet	Kostnads-effektiv?
Close et al. 2013, UK (artikkel)	Prostatektomi	Helse-tjeneste	10 år	£18,329/ QALY	£30,000/ QALY	Ja
Cooperberg et al. 2013, USA (artikkel)	Prostatektomi	Betaler	Livstid	\$10,240/ QALY	Ikke rapportert	Ja
Ratchanon et al. 2015, Thailand (artikkel)	Prostatektomi	Helse-tjeneste	Ikke rapportert	Baht 2,407,180/ QALY	Baht 160,000/ QALY	Nei
Inoue et al. 2020, Japan (abstrakt)	Prostatektomi	Betaler	Livstid	JPY 1,980,000/ QALY	JPY 6,000,000/ QALY	Ja
Simianu et al. 2019, USA (artikkel)	Kolektomi	Samfunn Helse-tjeneste	Ett år	\$2,322,715 / QALY \$4,174,849 / QALY	\$50,000/ QALY \$200,000/ QALY	Nei
Nuñez Alfonso et al. 2019, Spania (abstrakt)	Kolektomi	Ikke rapportert	Ett år	€22,000/ QALY	€20,000/ QALY	Nei
Ferri et al. 2020, Spania (artikkel)	Kolektomi	Ikke rapportert	Ikke rapportert	€11,692/ QALY	€20,000/ QALY	Ja
Nuñez Alfonso et al. 2018, Spania (abstrakt)	Proktektomi	Ikke rapportert	Ett år	€7,160/ QALY	€20,000/ QALY	Ja
Mäkelä-Kaikkonen et al. 2019, Finland (artikkel)	Proktektomi	Helse-tjeneste	Fem år	2 år: €39,982/ QALY 5 år: €16,707/ QALY	€50,000/ QALY	Ja
Quijano et al. 2020, Spania (artikkel)	Proktektomi	Helse-tjeneste	Ikke rapportert	€1,556/ QALY	€20,000/ QALY	Ja
Simianu et al. 2020, USA (artikkel)	Proktektomi	Samfunn Helse-tjeneste	Ett år	\$751,056/ QALY \$1,485,139 / QALY	\$100,000/ QALY	Nei
Bintvihok et al. 2017,	Hysterektomi	Helse-tjeneste	Ikke rapportert	\$8,041/ QALY	Ikke rapportert	Nei

Thailand (abstrakt)		Pasient		\$4,223/ QALY		
Ferri et al. 2019, Spania (abstrakt)	Distal pankreak- tektomi	Ikke rapportert	Ett år	Dominert	€20,000/ QALY	Ja
Vicente et al. 2019, Spania (artikkel)	Distal pankreak- tektomi	Betaler	Fire år	€4,637/ QALY	€20,000/ QALY	Ja
De Pastena et al. 2020, Italia (artikkel)	Distal pankreak- tektomi	Ikke rapportert	Ett år	€4,222/ QALY	€4800/ QALY	Ja
Chang et al. 2020, Kina (abstrakt)	Nefrektomi	Ikke rapportert	10 år	\$81,521/ QALY	\$75,000/ QALY	Nei

ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio (Norsk: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio); QALY: Quality Adjusted Life Years (Norsk: Kvalitetsjustert leveår)

Vedlegg 3: Robotassistert kirurgi vs. åpen kirurgi

Publikasjon	Type kirurgi	Perspektiv	Tidshorisont	ICER	Betalingsvillighet	Kostnads-effektiv?
Cooperberg et al. 2013, USA (artikkel)	Prostatektomi	Helse-tjeneste	Livstid	\$5,720/QALY	Ikke rapportert	Ja
Ontario et al. 2017, Canada (artikkel)	Prostatektomi	Betaler	Ett år	\$5,200,000/QALY	\$100,000/QALY	Nei
Parackal et al. 2020 (artikkel)	Prostatektomi	Betaler	10 år	\$25,704/QALY	\$50,000/QALY	Ja
Simianu et al. 2019, USA (artikkel)	Kolektomi	Samfunn Helse-tjeneste	Ett år	Dominert Dominert	\$100,000/QALY	Ja
Simianu et al. 2020, USA (artikkel)	Protektomi	Samfunn Helse-tjeneste	Ett år	Dominert Dominert	\$100,000/QALY	Ja
Núñez Alfonsel et al. 2019, Spania (abstrakt)	Gastrektomi	Ikke rapportert	Ett år	Dominert	Ikke rapportert	Ja
Caruso et al. 2020, Spania, artikkel	Gastrektomi	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Dominert	€20,000/QALY	Ja
Lundin et al. 2020, Sverige (artikkel)	Hysterektomi	Samfunn	Seks uker etter kirurgisk operasjon	300 operasj.: SEK 684,167/QALY 500 operasj.: SEK 469,778/QALY	Ikke rapportert	-
Kukreja et al. 2018, USA, artikkel	Cystektomi	Samfunn; pasient	90 dager	\$2,969/QALY	Ikke rapportert	Ja
Passias et al. 2020, USA, (artikkel)	Ryggrads-kirurgi	Betaler	Ett år	\$1,156/QALY	\$30,000/QALY	Ja
Wang et al. 2020, USA, (abstrakt)	Sakrokolpopeksi	Helse-tjeneste	10 år	Dominert	Ikke rapportert	Nei

ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio (Norsk: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio); QALY: Quality Adjusted Life Years (Norsk: Kvalitetsjustert leveår); SEK: Svenske Kroner

Saksnummer: 169-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	16.09.2022

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

Saksnummer: 170-22.

Eventuelt