

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels plass 5

Tidspunkt: Mandag 26. oktober kl. 13:20-15:20

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

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
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 RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 154-20 Protokoll fra møte 21. september 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 155-20 Forslag: ID2020_054 Anakinra (Kineret) til behandling av urinsyreigikt. *Til drøfting.*
- Sak 156-20 Forslag: ID2020_061_BevissthetsTrening for å behandle psykiske lidelser som angst, depresjon, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og andre tilstander. *Til drøfting.*
- Sak 157-20 Metodevarsel: ID2020_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi. *Til drøfting.*
- Sak 158-20 Metodevarsel: ID2020_062 Gentester for RAS-/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft. Oppdatert metodevarsel ID2016_041. *Til drøfting*
- Sak 159-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_063 Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til behandling av voksne med residiv eller refraktær mantelcellelymfom. *Til drøfting*

Sak 160-20	Metodevarsel: ID2020_064 Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo). Kombinasjonsbehandling i faste doser subkutan til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft. <i>Til drøfting</i>
Sak 161-20	Metodevarsel: ID2020_065 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF. <i>Til drøfting</i>
Sak 162-20	Metodevarsel: ID2020_066 Ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (MS). <i>Til drøfting.</i>
Sak 163-20	Metodevarsel: ID2020_067 Tucatinib i kombinasjon med med trastuzumab og kabecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft (inkludert pasienter med hjernemetastaser). <i>Til drøfting.</i>
Sak 164-20	Metodevarsel: ID2020_068 Eladocagene exuparvovec til behandling av aromatisk L-aminosyre dekarboksylasemangel. <i>Til drøfting.</i>
Sak 165-20	Metodevarsel: ID2020_069 Obetikolsyre til behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt. <i>Til drøfting.</i>
Sak 166-20	Metodevarsel: ID2020_070 Mannitol (Bronchitol) til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling. <i>Til drøfting.</i>
Sak 167-20	Metodevarsel ID2020_071: Remimazolam (Aptimyda) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. <i>Til drøfting.</i>
Sak 168-20	Metodevarsel: ID2020_072 Moxetumomab pasudotox til behandling av tilbakefall eller refraktær hårcelleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger. <i>Til drøfting.</i>
Sak 169-20	Metodevarsel: ID2020_073 Fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler til behandling av voksne med multiresistent HIV-1-infeksjon. <i>Til drøfting.</i>
Sak 170-20	Metodevarsel: ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som tilleggsbehandling av anfall assosiert med kompleks tuberøs sklerose. <i>Til drøfting.</i>
Sak 171-20	Metodevarsel: ID2020_075 Landiololhydroklorid (Raploc) til behandling av supraventrikulær takykardi og rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller –flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig. <i>Til drøfting.</i>
Sak 172-20	Metodevarsel: ID2020_076 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk terapi. <i>Til drøfting</i>
Sak 173-20	Metodevarsel: ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling, samt selpercatinib til behandling i monoterapi av voksne og unge ≥ 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk terapi. <i>Til drøfting.</i>
Sak 174-20	Metodevarsel: ID2020_078 Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektabel kolorektal kreft. <i>Til drøfting.</i>

- Sak 175-20 Metodevarsel: ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas. *Til drøfting.*
- Sak 176-20 Metodevarsel: ID2020_080 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter. *Til drøfting.*
- Sak 177-20 Metodevarsel: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter. *Til drøfting.*
- Sak 178-20 Metodevarsel: ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke har hatt effekt eller etter minimum en tidligere behandling når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. *Til drøfting.*
- Sak 179-20 Metodevarsel: ID2020_083 Avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi. *Til drøfting.*
- Sak 180-20 Metodevarsel: ID2020_084 Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster. *Til drøfting.*
- Sak 181-20 Metodevarsel: ID2020_085 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet på dagen hos pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA). *Til drøfting.*
- Sak 182-20 Metodevarsel: ID2020_086 Dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft. *Til drøfting.*
- Sak 183-20 Metodevarsel: ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agenter (HMA) eller lavdose cytarabin (LDAC) til behandling av voksne pasienter med nyligdiagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. *Til drøfting.*
- Sak 184-20 Metodevarsel: ID2020_088 Belimumab (Benlysta) til behandling av lupusnefritt. *Til drøfting.*
- Sak 185-20 Metodevarsel: ID2020_089 Ponesimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). *Til drøfting.*
- Sak 186-20 Metodevarsel: ID2020_090 Lonafarnib til behandling av Hutchinson-Gilfords progeria syndrom (Progeria) og progeroid laminopati. *Til drøfting.*
- Sak 187-20 Metodevarsel: ID2020_091 Idecabtagene vicleucel - CAR T-celleterapi til behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert proteasomhemmer, immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff. *Til drøfting.*
- Sak 188-20 Metodevarsel: ID2020_093 Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel. *Til drøfting.*
- Sak 189-20 Ledipasvir og Sofosbuvir (Harvoni) og Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa). Utvidelse av indikasjon. Videre håndtering i Nye metoder. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS og Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*

Sak 190-20	Oppdrag: ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera. Innspill fra firma. <i>Til drøfting.</i>
Sak 191-20	Overføring av finansieringsansvar fra Folketrygden til de regionale helseforetakene fra og med 01.02.2021. Forslag til prosess og oppdrag. Notat med vedlegg fra arbeidsgruppe. <i>Til drøfting.</i>
Sak 192-20	Presisering av navn på metoder og oppdrag (bestilling). ID2019_025, ID2019_095, ID2019_115, ID2020_005, ID2020_026, ID2020_029. Notat fra sekretariatet for Nye metoder og SLV. <i>Til orientering.</i>
Sak 193-20	Oppdrag: ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med CD30+ perifert T-cellelymfom. Notat fra SLV. Endring av oppdrag. <i>Til drøfting.</i>
Sak 194-20	Oppdrag: ID2019_078 Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason som kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Notat fra SLV. Endring av oppdrag. <i>Til drøfting.</i>
Sak 195-20	Oppdrag: ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi. Notat fra SLV. Endring av oppdrag. <i>Til drøfting.</i>
Sak 196-20	Tidligere trukket metodevarsel. ID2018_117 Videokamera (AlignRT) for intrakraniell stråleknivbehandling. Notat fra FHI. <i>Til drøfting.</i>
Sak 197- 20	Helseøkonomiske evalueringer i revurderingsoppdragene (ID2020_021 Akromionreseksjon, ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom og ID2020_032 Hysterektomi). Notat fra FHI. <i>Til drøfting.</i>
Sak 198-20	Oppfølging av sak 145-20. ID2019_074 Diagnostiske tester. Innspill vedrørende fagekasperter. Notat fra FHI. <i>Til drøfting.</i>
Sak 199-20	Oppdrag: ID2020_004 Netthinneundersøkelse ved diabetes. Kartleggingsoversikt fra FHI. <i>Til drøfting.</i>
Sak 200-20	Etablering av NIPT (Non-invasive prenatal testing). Informasjon fra Sykehusinnkjøp HF. <i>Til drøfting.</i>
Sak 201-20	Oppdrag: ID2015_020 Osimertinib (Tagrisso). Behandling i andrelinje av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Innspill fra klinikk. Sprm. om revurdering. <i>Til drøfting.</i>
Sak 202-20	Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Status ved sekretariatet for Nye metoder. <i>Til orientering.</i>
Sak 203-20	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 21. september 2020

mandag 21. september 2020, 13:15 til 14:30
Helse Sør-Øst, Grev Wedels Plass 5, Oslo

Deltakere

Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Henrik Andreas Sandbu, Jan Frich, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Asbjørn Mack, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Hanne Husom Haukland, Håvard Loftheim, Runar Skarsvåg, Øystein Kydland, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Tor Rosness (Sak 145-20), Gunn Fredriksen

Møteprotokoll

Sak 136-20 Protokoll fra møte 31. august 2020. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 31.08.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 137-20 Introduksjon og velkomst. Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF Øystein Kydland.

Brukerrepresentant Øystein Kydland presenterte seg og ble hilst velkommen til sitt første møte i Bestillerforum RHF.

Sak 138-20 Metodevarsel: ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandl. av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt, sikkerhet og kostnader (B) gjennomføres av Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i første omgang. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 139-20 Metodevarsel: ID2020_059 Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft.

140-20 Metodevarsel: ID2020_060 Duvelisib til behandl. av voksne pas. med tilbakevend. eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og tilbakevendende eller refraktær follikulært lymfom (FL). Til drøfting.

Bestillerforum RHF må komme tilbake til et eventuelt oppdrag på test for valg/oppstart av legemiddelbehandlingen.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for duvelisib til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og tilbakevendende eller refraktær follikulært lymfom (FL).

Sak 141-20 Metodevarsel: ID2020_058 Valoctocogene roxaparovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne. Til drøfting.

Saken sees i sammenheng med ID2020_048.

Legemiddelet ble avslått av FDA (USA) på grunn av sprikende effektresultater og usikkerhet om langtidseffekt. Det er grunn til å anta at prosessen mot markedsføringstillatelse i Europa vil ta lengre tid enn først antatt. Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk vurdere når de har tilstrekkelig dokumentasjon til å påbegynne arbeidet med metodevurderingen.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for valoctocogene roxaparovec til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne.

Sak 142-20 Metodevarsel: ID2020_048 Tester som påviser antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod. Til drøfting.

Saken sees i sammenheng med ID2020_058.

Testen er ikke markedsført og det er ikke identifisert litteratur spesifikt for effekt av testene. Det anses derfor som lite hensiktsmessig å gjøre ytterligere arbeid før det foreligger relevante data.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet følger med på status for test og legemiddelbehandling (se ID2020_058) og Folkehelseinstituttet melder inn ny sak til Bestillerforum RHF når/hvis det kan være aktuelt å gi et oppdrag.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.

Sak 143-20 Metodevarsel: ID2020_057 Atezolizumab (Tecentriq) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne. Til drøfting.

Saken sees i sammenheng med ID2020_049.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) som kombinasjonsbehandling med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.

Sak 144-20 Metodevarsel: ID2020_049 Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor til bruk i forbindelse med oppstart og valg av legemiddelbehandling ved urotelialt karsinom. Til drøfting.

Saken sees i sammenheng med ID2020_057.

Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom. Det er så langt identifisert fire ulike kommersielle test-assay for testing av PD-L1-status ved urotelialt karsinom.

Hvilke type nasjonal metodevurdering som egner seg her er under avklaring, se også sak 145-20 i dette møtet.

Beslutning

En nasjonal metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom.

Sak 145-20 Oppdrag: ID2019_074. Fullstendig metodevurdering av diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet fikk 17.06.2019 i oppdrag av Bestillerforum RHF å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling.

Folkehelseinstituttet har etablert samarbeid med de fageksperter som er rekruttert fra de regionale helseforetakene og kommer nå tilbake til Bestillerforum RHF med et forslag for hvordan arbeidet kan løses.

Arbeidet med ID2019_074 må sees i sammenheng med andre initiativ og prosjekter på området persontilpasset medisin, blant annet oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet til de regionale helseforetakene, ledet av Helse Midt-

Norge om midlertidig innføring og revurdering av persontilpasset medisin. Det ble understreket at Folkehelseinstituttet bør ha tett dialog med prosjektet til Helse Midt-Norge for å sikre hensiktsmessig samkjøring.

Fageksperter til oppdraget blir rekruttert på ordinær måte i Nye metoder. Det ble understreket at fageksperter som bidrar i metodevurderingsarbeidet på vegne av de regionale helseforetakene gjør dette arbeidet innenfor rammen av sin stilling ved helseforetaket.

Beslutning

Folkehelseinstituttet gjør et forberedende arbeid og presenterer ulike tilnærmingsmåter og viktige veivalg for utforming og gjennomføring av metodevurderinger av tester for valg av kreftbehandling. Saken tas så tilbake til Bestillerforum RHF.

Sak 146-20 Presisering av navn på metoder og oppdrag (bestilling) etter MT (legemidler): ID 2019_013, ID2019_029 og ID2019_119. Notat fra SLV og sekretariatet. Til orientering.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 147-20 Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2016_074, ID2019_067 og ID2020_001. Notat fra sekretariatet. Til orientering.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 148-20 Rapport - ID2019_060 Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Rapport med prisnotat vedlagt. Videre prosess til drøfting.

Legemiddelet har ikke markedsføringstillatelse i Europa og firma har ikke søkt om dette.

Bestillerforum RHF vil ta opp saken på nytt hvis et legemiddelfirma søker om markedsføringstillatelse i Europa.

Beslutning

Videre behandling og beslutning i Nye metoder avventer søknad om markedsføringstillatelse i Europa.

Sak 149-20 Forslag til ny produktportefølje ved Folkehelseinstituttet. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet la frem forslag til ny produktportefølje som beskriver differensierte produkter med ulikt omfang.

Folkehelseinstituttet har egne dokumenter som beskriver hvordan de arbeider med å rekruttere brukerrepresentater til metodevurderinger. Folkehelseinstituttet kan kontaktes for nærmere detaljer.

Det ble diskusjon omkring loggføring av påbegynt-dato og beregning av medgått tid for en fullstendig metodevurdering. Påbegynt-dato som har vært registrert til nå har vært sammenfallende med oppdragstidspunkt i Bestillerforum RHF, mens nytt forslag innebærer registrering av påbegynt-dato først når PICO er avtalt og fageksperter er oppnevnt.

Beslutning

Bestillerforum RHF støtter produktporteføljen som ble lagt frem i møtet.

Sak 150-20 Retningslinje for innsending av dokumentasjon medisinsk utstyr, diagnostiske metoder til Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet gjennomfører en høring. Til orientering.

Folkehelseinstituttet informerer om at de gjennomfører en høring og at den nå er sendt ut til relevante interessenter.

Beslutning

Saken ble tatt til orientering.

Sak 151-20 Fullstendig metodevurdering fra FHI om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon». Høring avsluttet. Videre prosess til drøfting.

Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet om «Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon» har vært på åpen høring. Fristen for høringen gikk ut 15. september 2020. Det har kommet 33 høringsinnspill som er publisert på nyemetoder.no.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir sekretariatet for Nye metoder i oppdrag å sammenstille høringsinnspillene. Saken tas så tilbake til Bestillerforum RHF for avklaring av videre prosess.

Sak 152-20 Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Statusrapport og notat fra sekretariatet. Til orientering.

Beslutning

Saken tas til orientering.

Sak 153-20 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

Saksnummer 155-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_054 Anakinra (Kineret) for indikasjon urinsyregikt (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Off label bruk
- Canakinumab ha indikasjon for behandling av akutte anfall av urinsyregikt, men benyttes i liten grad på grunn av svært høy kostnad.
- Pasienter med akutte anfall av urinsyregikt behandles i dag ofte med NSAIDs i primærhelsetjenesten. For de pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av dette benyttes kortikosteroider p.o/intraartikulært eller Kolkisin.
- Behandlingen brukes i dag, og beskrives i Nasjonal veileder i revmatologi.
- Den beskrevne behandlingen har vist seg å kunne raskt oppnå effekt ved akutte anfall av urinsyregikt gjennom behandling med daglig injeksjon i 3-4 dager.
- Utilstrekkelig behandles urinsyregikt er en tilstand forbundet med økt total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet.
- Akutt, eller kronisk aktiv, urinsyregikt er en meget smertefull tilstand med høy grad av inflammasjon og som ofte fører til sykehusinnleggelser.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Anakinra er en interleukin -1 reseptorantagonist
- Akutt urinsyregikt er ikke inkludert i godkjent indikasjon. Denne indikasjonen har firma heller ikke søkt om MT for.
- Et alternativ med MT er canakinumab, men denne er ikke aktuell for nye pasienter med urinsyregikt før metodevurdering er gjennomført. Eer et svært mye dyrere alternativ enn anakinra. Forslagsstiller trekker videre frem at canakinumab er et dårligere alternativ for pasienten mht behandlingstid og halvveringstid.
- Bestillerforum for nye metoder besluttet 18.11.2019 at hurtig metodevurdering skal gjennomføres for canakinumab (Ilaris) til behandling av Stills sykdom og systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret) ID2019_087. Som følge av beslutningen skal canakinumab for de angitte indikasjoner ikke brukes til nye pasienter inntil positiv beslutning foreligger i Nye metoder.
- Legemiddelverket vurderer at metoden i utgangspunktet ikke er egnet for hurtig metodevurdering. Det vil kunne være hensiktsmessig med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF for å vurdere innføring av metoden.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

-Vårt forslag er at det bestilles et løp A i form av et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Har klinisk erfaring i mange år. Oppfatter anakinra som et effektivt og nyttig legemiddel i behandlingen av akutt urinsyregikt. Mange pasienter med urinsyregikt har komorbiditeter som gjør behandlingen med de tradisjonelle legemidlene NSAID og steroider risikofyllt.
- Det er absolutt et klinisk behov for metoden.
- Canakinumab har godkjent indikasjon, men er kostbart. Ingen erfaring med det legemiddelet.
- Det er så vidt jeg vet søkt om 3-4 dager behandlingstid. Dette virker noe kort, da vi ofte ser protrauerte sykdomsforløp som kan trenge anakinra i 1-2 uker. I en slik klinisk situasjon er anakinra svært nyttig.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

-Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2006. Forslaget innebærer off-label behandling og endrer ikke plassering av finansieringsansvar. Må vurderes om det defineres som utprøvende behandling.

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	Gunnstein Bakland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Universitetssykehuset Nord Norge, Revma. Avd.
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Gunnstein.bakland@unn.no
Dato for innsending av forslag	29.06.20

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Anakinra (Kineret) til behandling av akutt urinsyregikt

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandling av residiverende anfall av akutt urinsyregikt med Anakinra 100 mg x 1 i 3-4 dager.

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

Dette er en etablert metode som allerede inngår i anbefalt behandling av denne pasientgruppen, men hvor pasientene betaler for behandlingen i sin helhet.

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: Pasienter med etablert krystallartritt, eventuelt urinsyregikt, med gjentatte (2 eller flere) anfall hvor adekvat behandling (SOC) er utilstrekkelig eller ikke kan gjennomføres.

I: Anakinra 100 mg x 1 s.c. i 3-4 dager

C: Anfallsbehandling med Canakinumab (Ilaris).

O: Redusert varighet anfall og bedre langsiktig kontroll av grunnsykdom.

*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?)

SOC: Pasienter med akutte anfall av urinsyregikt behandles i dag ofte med NSAIDs i primærhelsetjenesten. For de pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av dette, benyttes kortikosteroider p.o/intraartikulært eller Kolkisin.

Canakinumab ha indikasjon for behandling av akutte anfall av urinsyregikt, men benyttes i liten grad på grunn av svært høy kostnad.

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:

Anakinra er godkjent etter metodevurdering, og har siden 2006 vært finansiert av Helseforetakene. For indikasjon urinsyregikt er det pasientene selv som har betalt behandlingen frem til nå.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behandlingen brukus i dag, og beskrives i Nasjonal veileder i revmatologi (www.norskrevmatologi.no)

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?))

Revmatologi, i liten grad andre fagområder.

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

Utilstrekkelig behandles urinsyregikt er en tilstand forbundet med økt total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet.

Akutt, eller kronisk aktiv, urinsyregikt er en meget smertefull tilstand med høy grad av inflammasjon og som ofte fører til sykehusinnleggelser. Utover nødvendig innleggelse for behandling av det akutte anfall, er ofte differensialdiagnosene alvorlige, særlig infeksjon, og kan utløse lengre sykdomsopphold med antibiotikabehandling og kirurgiske inngrep.

Pasienter med stadig tilbakevendende anfall er også vanskelige å behandle slik at nye anfall kan forebygges. Dette skyldes at urinsyresenkende behandling øker risiko for nye anfall de første 6 måneder etter behandlingsstart. I praksis kan det derfor være vanskelig å oppnå behandlingsmål (senkning av urinsyre) på grunn av lav compliance ved residiv av akutt urinsyregikt. Pasientene blir dermed gående med høye nivåer av urinsyre over lengre tid, og risikerer regelmessig utbrudd av nye anfall samt organskade relatert til disse høye verdiene av urinsyre (nyresvikt, kardiovaskulær sykdom, leddskader, funksjonstap). Disse pasientene behandles da ofte med Prednisolon over lengre tid, med de skader man ser ved slik behandling (infeksjonsrisiko, hyperglycemi, osteoporose).

Forventet effekt

Den beskrevne behandlingen har vist seg å kunne raskt oppnå effekt ved akutte anfall av urinsyregikt gjennom behandling med daglig injeksjon i 3-4 dager.

Dette er rapportert i flere uavhengige publikasjoner.

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkningsprofilen ved Anakinra er godt beskrevet i SPC, og preparatet har vært markedsført i Norge siden tidlig 2000-tallet. Det er først og fremst en noe økt risiko for infeksjoner, samt lokale reaksjoner ved innstikkssted.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er stigende prevalens for urinsyregikt med stigende alder, og høyere forekomst i vestlige land. Estimert prevelens er ca 10/1000 innbyggere, men et fåtall har behov for den beskrevne behandlingen. Det anslås at mindre enn 10% av pasientene vil ha behov for slik behandling.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Dette vil neppe føre til store økninger av kostnad, da det dreier seg om kort behandlingstid, 3-4 dager i forbindelse med akutte anfall.

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

Mortalitet:

Perez Ruiz et al. RMD Open 2019;5:e001015. doi: [10.1136/rmdopen-2019-001015](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001015)

Epidemiologi:

Roddy and Choi, Rheum Dis Clin North Am; 40(2):155-175.
doi:10.1016/j.rdc.2014.01.001

Effekt:

Keenan J Rheum 2019;46:667-669
(<http://www.jrheum.org/content/46/7/667>)

Janssen et al. Rheumatology 2019;58:1344-1352.
doi:10.1093/rheumatology/key402

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

Swedish Orphan Biovitrum

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

Preparatet har markedsføringstillatelse i Norge per i dag, ATC-nr L04A C03

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

Dette er en behandling som har vist seg å være svært effektiv til de pasientene vi har gitt den. Den er godt tolerert, noe den korte behandlingstiden sikkert bidrar til, og vi opplever at pasientene som har forsøkt dette er svært godt fornøyd. Denne pasientgruppen har vært underbehandlet over mange år, og en del av pasientene har en betydelig redusert livskvalitet på grunn av sykdommen. Det er en svært smertefull tilstand som setter store begrensninger på pasientenes mulighet for en normal livsførsel. De aller fleste pasientene kan hjelpes dersom de får en adekvat grunnbehandling hvor man oppnår stabilt lavt nivå av urinsyre i serum. Gjennom slik behandling kan man over en periode på ca. 6 md oppnå god reduksjon i risiko for nye anfall. I løpet av disse 6 md opplever derimot mange pasienter at sykdommen blusser opp, og mange avbryter behandlingen som skal gi godt langtidsresultat (Allopurinol, febuxostat). For disse pasienten har vi sett at Anakinra er et veldig nyttig preparat i denne første behandlingsperioden. Den korte behandlingstiden og halvringstiden (4-6 timer) er i tillegg en stor fordel sammenlignet med Canakinumab, som gis som infusjoner inntil hver 12. uke og har vesentlig lengre halvringstid (26 dager). Eventuelle bivirkninger

Det synes derfor urimelig at pasientens privatøkonomi skal være avgjørende for muligheten til å få den best dokumenterte behandlingen.

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.)

Ingen interessekonflikt.



Bestilling nr ID2020- 054

Tittel på bestillingen:

Anakinra (Kineret) til behandling av akutt urinsyregikt

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Anakinra er en human interleukin (IL)-1 reseptorantagonist (r-metHuIL-1ra) produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknikk. IL-1 er et sentralt pro-inflammatorisk cytokin som er involvert i mange cellulære responser. Anakinra hemmer aktiviteten til IL-1 α og IL-1 β ved kompetitiv binding til IL-1 type I reseptor (IL-1RI) og kan dermed redusere den inflammatoriske tilstanden.

Anakinra er indisert i kombinasjon med metotreksat, for behandling av symptomer hos voksne med revmatoid artritt (RA) som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med metotreksat alene, for cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS), familiær middelhavsfeber og Stills sykdom¹. Akutt urinsyregikt som forslaget angår er ikke inkludert i godkjent indikasjon. Denne indikasjonen er heller ikke søkt.

Forslagsstiller henviser til at det er gjort studier som viser effekt av anakinra hos pasienter med urinsyregikt. Blant annet en dobbelblindet RCT mot «treatment as usual» (kolkisin, naproxen eller prednison) hvor anakinra var non-inferior.²

Til tross for manglende MT beskriver forslagsstiller at behandlingen regnes som etablert metode som inngår i anbefalt behandling av denne pasientgruppen. Dette underbygges av prosedyre for urinsyregikt utarbeidet av Norsk revatologisk forening³. «*Det anbefales 1 injeksjon daglig i 3 dager. Pasienten får hvit resept, pakinger med 7 sprøyter à 100 mg som settes s.c. etter opplæring.*»

Et alternativ med MT er canakinumab, men denne er ikke aktuell for nye pasienter med urinsyregikt før metodevurdering er gjennomført. Dette er et svært mye dyrere alternativ enn anakinra. Forslagsstiller trekker videre frem at canakinumab er et dårligere alternativ for pasienten mht behandlingstid og halvveringstid.

Bestillerforum for nye metoder besluttet 18.11.2019 at hurtig metodevurdering skal gjennomføres for canakinumab (Ilaris) til behandling av Stills sykdom og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret) [ID2019_087](#). Som følge av beslutningen skal canakinumab for de angitte indikasjoner ikke brukes til nye pasienter inntil positiv beslutning foreligger i Nye metoder:

- Urinsyregikt
- CAPS
- sJIA

¹ https://sobi.no/sites/default/files/Kineret%20_SPC_2020.pdf

² <https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/8/1344/5270863>

³

<https://www.legeforeningen.no/contentassets/17680701898944129b38d3540d917518/urinsyregikt-2019.pdf>



- Stills sykdom
Legemiddelkostnader (inkl. mva) Maks AUP for 7 sprøyter er 2 355,70 NOK . Hver behandling krever 3 sprøyter. Det er uvisst hvor ofte behandlingen vil måtte gjentas for pasientene den er aktuell for. Forslagsstiller anslår at 10 % av pasientene med urinsyregikt er aktuelle for behandlingen.
Finansieringsordning: Anakinra finansieres av spesialisthelsetjenesten og inngår i TNF BIO anbudet for RA, sJIA, adult-onset Stills sykdom og autoinflammatoriske sykdommer. ⁴
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Ikke MT eller søkt MT for relevant indikasjon
Leveringstid: N/A

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnet:

Legemiddelverket vurderer at metoden i utgangspunktet ikke er egnet for hurtig metodevurdering. Det vil kunne være hensiktsmessig med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF for å vurdere innføring av metoden.

⁴ **TNF/BIO** - Biologiske legemidler innenfor revmatologiske-, mage-tarm- og hudsykdommer. Avtaler og anbefalinger gjelder fra 1. februar 2020

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_054 Anakinra til bruk ved akutt urinsyregikt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Bare klinisk erfaring i mange år, vi oppfatter Anakinra som et effektivt og nyttig legemiddel i behandlingen av akutt urinsyregikt. Mange pasienter med urinsyregikt har ko- morbiditeter som gjør behandlingen med de tradisjonelle legemidlene NSAID og steroider risikofyllt
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, absolutt
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	God klinisk erfaring gjennom mange år, med erfaring om rask smerte lindring og dempning av betennelsen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, absolutt
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vil anta det
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Canakinumab/Ilaris har godkjent indikasjon, men er kostbart. Ingen erfaring med det legemiddelet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er så vidt jeg vet søkt om 3-4 dager behandlingstid. Dette virker noe kort, da vi ofte ser protrauerte sykdomsforløp som kan trenge Anakinra i 1-2 uker. I en slik klinisk situasjon er Anakinra svært nyttig.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Erik Rødevand	Avdelingssjef/avdelingsoverlege Revmatologisk avdeling St. Olavs Hospital	Revmatologisk avdeling St. Olavs Hospital

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

Metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_054

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2006 NEI ☐

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

Forslaget innebærer off-label behandling og endrer ikke plassering av finansieringsansvar. Må vurderes om det defineres som utprøvende behandling

Saksnummer 156-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_061 BevissthetsTrening for å behandle psykiske lidelser som angst, depresjon, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og andre tilstander. (Forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjemaet:

- Metoden er sendt inn fra Oslo Universitetssykehus (Hedda Veimar Kilen)
- BevissthetsTrening fra Unique Mind ESP er selvguidet positiv imaginær trening under dyp avspenning.
- Et nytt konsept av kognitive teknikker, mental trening og avspenning.
- I dagens helsetilbud finnes ingen positive selv-guidet imaginære teknikker under dyp avspenning.
- Metoden er i dag tatt i bruk, men er ikke satt i system innen psykisk helsevern.
- Forslag til hovedproblemstilling: Vil bevissthetsTrening kunne brukes i behandling for å behandle psykiske lidelser slik som angst, depresjon, PTSD og andre tilstander?

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt):

- Bruk av kognitiv teknikk for å oppnå avslapning og stressmestring.
- Metoden er ment å kunne brukes i stort omfang, både som forebyggende behandling mot psykiske lidelser og som behandling av ulike psykiske lidelser som blant annet angst, depresjon og PTSD. Den er ment å brukes både hos pasienter, pårørende og helsepersonell
- Foreligger to mindre ikke-kontrollerte intervensjonsstudier på en normalpopulasjon fra 2017 og 2018 utført av gruppen som har utviklet konseptet
- Forslagsstiller angir behandlingen som helt uten bivirkninger. Det ser imidlertid ut til at bivirkninger eller uønskede effekter ikke er evaluert i studiene som foreligger.
- Folkehelseinstituttet anbefaler at det ikke utføres metodevurdering da det foreligger svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Helse Fonna HF støtter nasjonal metodevurdering av bevissthetstrening som behandlingstilnærming for angst, depresjon og PTSD. Imidlertid vil vi påpeike at effekt er påvist ved flere typer bevissthetstrening og ikke berre med Unique Mind ESP.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering bør gjennomføres, gjerne flere ulike metoder.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det eksisterer godt dokumenterte behandlingsformer for behandling av traumelidelser. De få studiene som er gjort av aktuell metode synes ha lav kvalitet (mangler kontrollgruppe, lav N med mer). I beste fall må metodikken ses på som eksperimentell.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Behov for en eventuell metodevurdering bør diskuteres i møtet.

Finansieringsdivisjonen: Behandling aktuell i spesialisthelsetjenesten.

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	Hedda Veimar Kilen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	hedkil@ous-hf.no / heddakilen@gmail.com / 98465947
Dato for innsending av forslag	11/08/2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

BevissthetsTrening fra Unique Mind ESP er selvguidet positiv imaginær trening under dyp avspenning. Den er helt ny og unik kombinasjon av kognitive teknikker, mental trening og avspenning. Metoden kan tilpasses tematisk til den situasjonen du står i. Den kan brukes forebyggende og som behandling for alvorligere psykiske lidelser.

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

I dag finnes ikke teknikker der man får tilgang til ubevisste årsaker uten en terapeut tilstede.

BevissthetsTrening gir raske og varige endringer. Det vises med dette til forskningsartiklene fra 2017 og 2018.

Positiv guidet imaginær trening, slik som kognitiv adferdsterapi, er allerede mye brukt.

Det som skiller denne metoden fra allerede eksisterende guidete metoder er at den er selv-guidet og utføres under dyp avspenning. Det vil si med høye nivåer av delta og theta svigninger i hjernen, samtidig som man er våken og bevisst.

Dette er resultater forbundet med mange års meditasjon, slik som hos buddhistiske munkar. Forskningen viste at samtlige deltakere oppnådde dette resultatet etter bare 20 timers hjernetrening.

Hjernen får etter hjernetrening økt forbindelse mellom beta og theta bånd i hjernen og blir dermed trent til å skape en kobling til det ubevisste uten behov for en terapeut tilstede.

Forskningen er tydelig på at metoden virker forebyggende mot særlig depresjon. Dette i seg selv vil være kostnadseffektivt. Metoden har i tillegg positive utfall på fobier, depresjoner, angst, grad av optimisme og forbedring av relasjonelle forhold.

BevissthetsTrening er vurdert som gunstig for friske mennesker.

Metoden kan være nyttig i nevro-rehabilitering for patologiske forhold med forstyrrelser i ikke-verbal resonnement, som for eksempel posttraumatisk stresslidelse (PTSD). Både traumer som en følge av å ha vært i krig, ulykker, men også traumer som en følge av å ha vokst opp i hjem preget av omsorgssvikt. Disse pasientene kan dra nytte av å forbedre følelsesmessig velvære.

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

Hovedproblemstilling:

Vil BevissthetsTrening kunne brukes i behandling for å behandle psykiske lidelser slik som angst, depresjon, PTSD og andre tilstander?

Underproblemstilling:

Kan metoden brukes til selvivaretagelse for pårørende grupper og helsepersonell som har ansvar for pasientgrupper?

Disse gruppene kan undersøkes:

P: Pasienter som er på vei til å utvikle symptomer på angst, depresjon og andre psykiske lidelser.

Pasienter som har kjente psykiske lidelser som for eksempel angst, depresjon eller PTSD
Helsepersonell
Pårørende

I: Selv-guidet positiv imaginær hjernetrening/BevissthetsTrening.

C: Sammenlignet med dagens helsetilbud bestående ulike former for samtaleterapi med eller uten medikamenter og eventuelt mindfulness.

O: Hurtige resultater som vil virke forebyggende og symptomlindrende. Metoden vil ha stor kostnadsbesparende effekt, samt spare enkeltindividet for symptomer og lidelser.

*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?)

I dagens helsetilbud finnes ingen positive selv-guidet imaginære teknikker under dyp avspenning.

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 i dag tatt i bruk, men er ikke satt i system innen psykisk helsevern.

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:

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?))

Fagområder: Samfunnsmedisinsk og psykisk helsevern
Forebyggende hos friske individer og pasienter med lidelser av ulik alvorlighetsgrad
Andre grupper: Personell, pårørende og samfunn.

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

PTSD, angst og depresjon gir tap av livskvalitet og forventede leveår. Disse lidelsene kan i ytterste konsekvens medføre suicidalitet.

Forventet effekt

Metoden kan ha stor betydning for samfunnet generelt og for enkeltindividet som mulig bespares for lidelser.

Sikkerhet og bivirkninger

Metoden er helt uten bruk av medikamenter og er helt uten bivirkninger.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

- Halvparten av befolkningen i Norge får en psykisk lidelse i løpet av livet. De vanligste er angst og depresjon.
- 1 -2% av befolkningen har til enhver tid PTSD. 7 av 10 vil oppleve minst en traumatisk hendelse i løpet av livet.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

- Det er mye vi kan gjøre for å spare samfunnet for disse kostnadene. Både forebyggende og ved å skape gode behandlingstilbud. Psykisk lidelse koster samfunnet omtrent 185 milliarder årlig, 70 milliarder bare i trygdeavgifter.

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

<https://uniquemindesp.com/forskningsresultater-pa-bevissthetstrening/>
<https://uniquemindesp.com/publiseringer-pa-bevissthetstrening/>
<https://uniquemindesp.com/wp-content/uploads/2020/08/Rapport-fra-prosjekt-og-kursutvikling.pdf>
<https://uniquemindesp.com/wp-content/uploads/2020/05/Rapport-fra-samarbeidsprosjekt.pdf>

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

Deborah Borgen, UniqueMind ESP
 Kalvetangveien 80A, 3132 Husøysund
 Tlf: [33 40 17 00/ 922 04 317](tel:3340170092204317)

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.)

Undertegnende har sammen med grunnlegger og andre fagpersoner utviklet et kurs hvor metoden er tilpasset et forebyggende og behandlende tilbud for kvinner utsatt for vold i nære relasjoner. Det jobbes med å videreutvikle flere spesialtilpassede tilbud.

Forslagsstiller har ingen økonomiske interesser i dette.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2020_061 Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning med BevissthetsTrening (Unique Mind ESP)

1.1 Oppsummering

Forslag fra Oslo universitetssykehus om å vurdere effektene av selvguidet positiv imaginær trening under dyp avspenning. Dette er et nytt konsept som kombinerer positiv imaginær trening, en form for bevissthetstrening, med avspenning. Dette utføres av deltagerne selv etter å ha fått opplæring av teknikkene. Hensikten er å påvirke kroppslige funksjoner og symptomer ved å øke interaksjonen mellom kropp og sinn. Bruk av teknikken er tiltenkt et bredt spekter av individer med ulike former for psykiske lidelser som angst, depresjon og posttraumatisk stresslidelse (PTSD), men også som forebyggende behandling hos eksempelvis pasienter, pårørende og helsepersonell.

Populasjon: Pasienter med psykiske lidelser som angst, depresjon, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og andre psykiske lidelser. Friske individer.

Komparator: Dagens behandling; samtaleterapi med eller uten medikamentell behandling, meditasjonsøvelser, ingen behandling.

Intervensjon: Selvguidet positiv imaginær trening under dyp avspenning; en kombinasjon av kognitive teknikker, mental trening og avspenning.

Utfall: Effekt og sikkerhet; sykелighet, dødelighet, livskvalitet, bivirkninger, behov for oppfølging. Kostnader, organisatoriske konsekvenser, etikk, juridiske konsekvenser.

1.2 Metodetype

Prosedyrer og organisatoriske tiltak

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: Psykiske lidelser og ruslidelser

2: Velg fagområde

3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

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 *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

Kommentar: FHI vurderer at det er lite hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering da dokumentasjonsgrunnlaget er svært begrenset. Vi finner kun to små intervensjonsstudier uten kontrollgruppe som er utført av gruppen som har utviklet konseptet.

2. Punktoppsummering

ID2020_061 Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning med BevissthetsTrening (Unique Mind ESP)

2.1 Om metoden

- Bruk av kognitiv teknikk for å oppnå avslapning og stressmestring
- Treningen utføres av pasienten selv (etter opplæring) under dyp avspenning
- Metoden tiltenkt brukt både i forebyggende og behandlende hensikt, både av pasienter med ulike former for psykiske lidelser og forebyggende hos pasienter, helsepersonell og pårørende.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- To mindre ikke-kontrollerte intervensjonsstudier på en normalpopulasjon fra 2017 og 2018 utført av gruppen som har utviklet konseptet.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- FHI anbefaler ikke at det utføres metodevurdering da det foreligger svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag.

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_061 Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning med BevissthetsTrening (Unique Mind ESP)

Generisk navn	[For eksempel ledningsløs pacemaker eller kontinuerlig glukosemåler]
Produktnavn	Bevissthetstrening
Produsenter	Unique mind ESP

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipper for metode	Guidet imaginær trening («guided imagery») er en form for bevissthetstrening («mind-body therapy») som involverer visualisering av ulike mentale bilder for å fremme avslapning og redusere stress (1). Det finnes en rekke ulike former for guidet imaginær trening (2). Eksempel på andre former for bevissthetstrening er avslapningsøvelser, meditasjon, hypnose og kognitiv adferdsterapi. Det er stor overlapp mellom ulike former for bevissthetstrening, som for eksempel imaginær trening, meditasjon og avslapning (1). Hensikten med denne typen teknikker er å øke interaksjonen mellom kognitive og fysiologiske prosesser slik at man kan påvirke kroppslige symptomer og funksjoner. Guidet imaginær trening har som hensikt å fremme avslapning og påvirke andre fysiologiske symptomer som for eksempel redusert smerte (3). Teknikken kan brukes av en selv, i en en-til-en situasjon med instruktør, eller i grupper med instruktør. Den aktuelle metoden (Unique Mind ESP) er et konsept utviklet fra guidet imaginær trening som utføres av en selv (selvguidet) og under dyp avspenning.
Potensiell nytte	Ifølge forslagsstiller kan metoden tenkes å være forebyggende mot depresjon og ha positive utfall på fobier, depresjon, angst, posttraumatisk stresslidelse (PTSD), grad av optimisme og forbedring av relasjonelle forhold.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Forslagsstiller angir behandlingen som helt uten bivirkninger. Det ser imidlertid ut til at bivirkninger eller uønskede effekter ikke er evaluert i de studiene som foreligger.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Metoden er ment å kunne brukes i stort omfang, både som forebyggende behandling mot psykiske lidelser og som behandling av ulike psykiske lidelser som blant annet angst, depresjon og PTSD. Den er ment å brukes både hos pasienter, pårørende og helsepersonell.
Dagens behandling	Da pasientgrunnlaget er svært bredt vil dagens behandling omfatte alt fra ingen behandling til andre typer bevissthetstrening, andre terapiformer i psykiatrisk behandling og også medikamentell behandling.
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

ID2020_061 Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning med BevissthetsTrening (Unique Mind ESP)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har identifisert to enkeltstudier som har undersøkt effekten av denne metoden. Begge studiene er utført av gruppen som har etablert konseptet *Unique mind ESP*. Den første studien publisert i 2017 er en ikke-kontrollert intervensjonsstudie av selvguidet positiv imaginær trening hos ellers friske og velfungerende personer rekruttert via Facebook (4). Til sammen 30 deltagere gikk gjennom et to-dagers instruksjonskurs for å lære teknikkene, deretter praktiserte de teknikkene i 12 uker, videre hadde de en to-dagers samling før effekten ble målt. Utfallsmål var pasientrapporterte resultater (tre ulike skjema for depressive symptomer, velvære og selvregulering), samt målinger med elektroencefalogram (EEG). Den andre studien publisert i 2018 er en gjentakelse av første studie med totalt 20 deltagere, hvor man i tillegg til de allerede nevnte utfallsmålene utførte et testbatteri på kognitive funksjoner (5). Bivirkninger eller uønskede effekter er ikke rapportert.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

1. Astin JA, Shapiro SL, Eisenberg DM, Forsys KL. Mind-Body Medicine: State of the Science, Implications for Practice. The Journal of the American Board of Family Practice 2003;16(2):131-47.
2. B. N. Staying Well with Guided Imagery. 1. utg. New York: Warner Books; 1994.
3. Park C. Mind-Body CAM Interventions: Current Status and Considerations for Integration Into Clinical Health Psychology. J Clin Psychol 2013;69(1):45-63.
4. Velikova S, Sjaheim H, Nordtug B. Can the Psycho-Emotional State be Optimized by Regular Use of Positive Imagery?, Psychological and Electroencephalographic Study of Self-Guided Training. Front Hum Neurosci 2017;10:664-.
5. Velikova S, Nordtug B. Self-guided Positive Imagery Training: Effects beyond the Emotions—A Loreta Study. Front Hum Neurosci 2018;11(644).

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

5. Versjonslogg	
ID2020_061 Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning med BevissthetsTrening (Unique Mind ESP)	
5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
25.09.2020	Laget egnethetsvurdering
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_ID2020_061 BevissthetsTrening for å behandle psykiske lidelser som angst, depresjon, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og andre tilstander	
Spørsmål	Faglige innspill Kun mottatt en kommentar: Helse Fonna HF støtter nasjonal metodevurdering av bevissthetstrening som behandlingstilnærming for angst, depresjon og PTSD. Imidlertid vil vi påpeike at effekt er påvist ved flere typer bevissthetstrening og ikke berre med Unique Mind ESP.
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill/kommentar:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kenneth Eikeset	Klinikkdirektør	Klinikk for psykisk helsevern, Helse Fonna

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

Metodevurdering bør gjennomføres, gjerne flere ulike metoder.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_061: Stressmestring og traumebehandling under dyp avspenning.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det eksisterer godt dokumenterte behandlingsformer for behandling av traumelidelser.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	De få studiene som er gjort synes ha lav kvalitet (mangler kontrollgruppe, lav N med mer). I beste fall må metodikken ses på som eksperimentell.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Både nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av traumelidelser er tilgjengelige. Bredt utvalg av dokumenterte behandlingsmetoder.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eskil Petrovic Weisser	Seksjonsleder og psykologspesialist.	Regional enhet for traumebehandling, Nidaros DPS.

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

Metodevurdering anbefales ikke

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_061

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.).

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Diskuteres i møtet

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:

Behandling aktuell i spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 157-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Metachromatic leukodystrophy (MLD) is an ultra-rare and fatal inherited genetic disorder caused by mutations in the arylsulfatase A (ARSA) gene that result in deficiency of its corresponding enzyme.
- "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) may be considered for a certain subset of patients, however the results are variable and evidence to date suggests that alloHSCT can neither effectively prevent the decline in motor and cognitive functions, nor change the fatal outcome of the disease."
- "This method is an ex-vivo gene therapy aiming at correcting the genetic defect in MLD patients' own haematopoietic stem cells (HSCs). HSCs are taken from the patient, genetically modified outside of the body using a viral vector and then infused back into the patient where they engraft and deliver durable supraphysiological levels of the arylsulfatase A enzyme in the peripheral and central nervous system. The treatment pathway resembles that of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and follows a similar process of bone marrow harvest, myeloablative conditioning and the administration of gene therapy."
- Det pågår en fase II studie, og en fase III studie rekrutterer pasienter. Det er publisert ad hoc data fra fase I/II-studie.
- Statens legemiddelverk foreslå en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

-Ikke kjent med at metoden er i bruk i Norge i dag. Det er et klinisk behov for metoden fordi MLD er en svært alvorlig sykdom som i dag ikke kan behandles. Benmargstransplantasjon har vært forsøkt fra 2000-tallet, men hindrer ikke tilbakefall. Enzymsubstitusjon har ikke fungert.

-Metoden bør prioriteres for metodevurdering fordi det er igangsatt studier i andre land. Hittil begrenset publisert kunnskap, men økende (pågående studier)

Samlet vurdering / prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering til bedre kunnskapsgrunnlag foreligger.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Ingen etablerte alternativer tilgjengelige.
- Metodeprinsippet kan potensielt benyttes ved en rekke sjeldne genetiske sykdommer.
- Bør ikke prioriteres for metodevurdering grunnet manglende kunnskapsgrunnlag. Det synes ikke å foreligge publiserte, randomiserte kontrollerte studier av metoden per i dag. Det foreligger en fase 1-studie fra 2013 som gir «proof of concept». Ad-hoc analysen i Lancet 2016 virker lovende, men studien er en ikke-randomisert, open label fase 1-2 studie, og den er ikke endelig publisert. Metodevurdering bør minst vente til nevnte studie er endelig publisert.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering – dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.
- Slike legemidler godkjennes ikke lenger etter bioteknologiloven.
- Vår vurdering er at legemiddelet bør metodevurderes: Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Administrasjonsmåte krever behandling i spesialisthelsetjenesten og legemidlet vil bli plassert ved neste oppdatering av forskrift 1.12.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Autologous Ex-vivo Gene therapy for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD)

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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L
Virkestoffnavn: *Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem and progenitor cells transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase A gene.*
Handelsnavn:
Legemiddelform: *Autologous cells for infusion*
MT-søker/innehaver: *Orchard Therapeutics*

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
- ☐ Diagnostikk
- ☐ Medisinsk utstyr
- ☒ Annet: Gene therapy

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagfelt i MedNytt

Neurology

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
- ☒ 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).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

MLD is an ultra-rare and fatal inherited genetic disorder caused by mutations in the arylsulfatase A (ARSA) gene that result in deficiency of its corresponding enzyme. ARSA deficiency causes accumulation of sulfatides in the nervous system leading to microglial damage, progressive demyelination and neurodegeneration and subsequent loss of motor and cognitive functions and early death, especially in patients with early disease onset onset.^{2,3,4}

Historically MLD has been classified into Late Infantile (LI) (40-60% of cases)⁵, Juvenile (which is further subdivided into Early Juvenile [EJ] and Late Juvenile [LJ]; 20-35% of cases)⁵ and Adult variants (15-25% of cases)⁵ based on the age of disease onset.^{6,7} The underlying disease pathophysiology is common for all phenotypic forms of MLD,⁸ and regardless of the clinical classification, the clinical course of the disease can be broadly divided into a pre-symptomatic stage with normal motor and cognitive development, followed by onset of first symptoms and a period of developmental plateau, which is short in early onset forms and longer and more variable in late onset forms. There is then a rapidly-progressing phase leading to a decerebrated state and eventually death for all phenotypic forms of the disease.^{-8,9,10}

Most patients with LI MLD die before the age of 5 (survival rate at 5 years from symptom onset is 25%, and survival rate at 10 years from symptom onset is zero).¹¹ For patients with Juvenile MLD (EJ and LJ) the survival rates at 5 and 10 years from symptom onset are 70% and 44%, respectively.¹¹

For most patients with MLD, the approach is palliative in nature and involves physical therapy and anti-spasticity medications to maintain mobility and manage complications due to the bedridden status. The main focus of treatment, however, lies in the comprehensive care of patients, in the provision of aids and feeding tubes, in the prevention of pneumonia, pressure points, malnutrition, and medication for pain, spasticity, epilepsy, constipation, and restlessness play a role.¹² This palliative approach does not prevent the progressive deterioration of motor and cognitive outcomes in patients, nor the fatal outcomes of the disease.¹³

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) may be considered for a certain subset of patients, however the results are variable and evidence to date suggests that alloHSCT can neither effectively prevent the decline in motor and cognitive functions, nor change the fatal outcome of the disease.

The birth prevalence of MLD has been estimated at 1 per 100,000 births^{3,14}, which equates to approximately one new patient with MLD in Norway every 2 years (based on approximately 55,000 live births in Norway).

Libmeldy is an *ex-vivo* gene therapy aiming at correcting the genetic defect in MLD patients' own haematopoietic stem cells (HSCs). HSCs are taken from the patient, genetically modified outside of the body using a viral vector and then infused back into the patient where they engraft and deliver durable supraphysiological levels of the ARSA enzyme in the peripheral and central nervous system. The treatment pathway resembles that of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and follows a similar process of bone marrow harvest, myeloablative conditioning and the administration of gene therapy.

Libmeldy is to be administered by a qualified and JACIE accredited specialist treatment centre with experience in delivering HSCT for neurometabolic patients,

Dagens behandling

Currently, there are no effective treatments for metachromatic leukodystrophy (MLD).

Drugs can be given to treat the symptoms as they occur, such as muscle spasms, infections, pain and seizures.

Virkningsmekanisme	Libmeldy (OTL-200) is an <i>ex-vivo</i> gene therapy aiming at correcting the genetic defect in MLD patients' own haematopoietic stem cells (HSCs). HSCs are taken from the patient, genetically modified outside of the body using a viral vector and then infused back into the patient where they engraft and deliver durable supraphysiological levels of the ARSA enzyme in the peripheral and central nervous system.
Tidligere godkjent indikasjon	None
Mulig indikasjon	Libmeldy is indicated for the treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD): - in patients from birth to before 7 years of age, without clinical manifestations of the disease, with pathogenic biallelic mutations in the ARSA gene, - in patients with disease onset after 30 months and before 7 years of age, preserved cognitive and motor functions ($IQ \geq 85$ and $GMFC \leq 1$), with pathogenic biallelic mutations in the ARSA gene.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Male and female pediatric subjects with pre-symptomatic Early Onset MLD (Late Infantile (LI) to Early Juvenile (EJ) MLD) and early symptomatic EJ MLD. Total n=10. Age: up to 6 years	OTL-200 Single infusion Follow-up for 8 years	None	Open label, Non-randomised (single arm) This study will assess safety and efficacy of treatment using cryopreserved formulation of OTL-200 in pediatric subjects with pre-symptomatic Early Onset MLD (Late Infantile (LI) to Early Juvenile (EJ) MLD) and early symptomatic EJ MLD.	NCT03392987 205756 EudraCT: 2017-001730-26 Phase 2	Active; not recruiting
Male and female patients with Late Juvenile MLD Total n=6 Age: Child, Adult, Older Adult	OTL-200 Single infusion	None	Open label, single arm, non-randomised The aim of this clinical study is to assess the pharmacodynamic effect and long-term clinical efficacy and safety of OTL-200 in Late Juvenile MLD patients.	NCT04283227 OTL-200-07 EudraCT: 2019-002636-82 Phase 3	Recruiting
Male and females patients with early onset MLD aged up to 7 years (n=20)	OTL-200 Single infusion	None	Open label, single arm, non-randomised The aim of this study is to assess the safety and efficacy of OTL-200 in pediatric subjects with pre-symptomatic Early Onset MLD (Late Infantile (LI) to Early Juvenile (EJ) MLD) and early symptomatic EJ MLD.	NCT01560182 201222 EudraCT: 2009-017349-77 Phase 1 / 2	Active, not recruiting Ad hoc data published (15)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (16,17).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (18,19).

4. Referanser

1. Orphan designation for autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA for the treatment of metachromatic leukodystrophy (2007) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307446>
2. Bergner CG, van der Meer F, Winkler A, Wrzos C, Turkmen M, Valizada E, et al. Microglia damage precedes major myelin breakdown in X-linked adrenoleukodystrophy and metachromatic leukodystrophy. *Glia* 2019;67(6):1196-209.
3. Gieselmann V, Krageloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics* 2010;41(1):1-6.
4. van Rappard DF, Boelens JJ, van Egmond ME, Kuball J, van Hasselt PM, Oostrom KJ, et al. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood* 2016;127(24):3098-101.
5. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med* 2011;13(5):457-84.
6. Kolodny E. Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency: sulfatide lipidosis. In: CR S, AL B, WS S, D V, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2693-740.
7. von Figura K, Gieselmann V, Jaeken J. Metachromatic leukodystrophy. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 2001.
8. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, Del Carro U, Baldoli C, Canale S, et al. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2008;74(4):349-57.
9. Elgun S, Waibel J, Kehrer C, van Rappard D, Bohringer J, Beck-Wodl S, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):136.
10. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):261-73.
11. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol* 2010;25(5):572-80.
12. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 30, 2006.
13. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):261-273.
14. Krägeloh-Mann I, Groeschel S, Kehrer C, Opher K, Nägele T, Handgretinger R, et al. Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):369-75.
15. Sessa M, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy in early onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a no-randomised, open label, phase 1 / 2 trial. *Lancet* 2016; 388:476-87.
16. Ashrafi MR, et al. [An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies](#). *Expert Rev Neurother*. 2020;20(1):65-84.
17. OTL-200 for treating metachromatic leukodystrophy (ID1666) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-HST10028). [oppdatert 6. april 2020; lest 23. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10028/documents>
18. Autologous lentiviral ARSA gene therapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 7. januar 2020; lest 15. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/arsa-gene-therapy/>
19. [OTL-200 for Metachromatic Leukodystrophy](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID 23997.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.05.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.AAAA	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.AAAA
DD.MM.AAAA	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_045 Genterapi med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg kjenner ikke til at metoden er i bruk i Norge.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, fordi MLD er en svært alvorlig sykdom som i dag ikke kan behandles.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke klinisk erfaring med metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, fordi det nå er igangsatt studier i andre land.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Hittil begrenset publisert kunnskap, men økende (pågående studier)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Benmargstransplantasjon har vært forsøkt fra 2000-tallet, men hindrer ikke tilbakefall. Enzymsubstitusjon har ikke fungert.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ånen Aarli	Seksjonsoverlege PhD, Seksjon for barnenevrologi og habilitering	Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Avvente nasjonal metodevurdering til bedre kunnskapsgrunnlag foreligger.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_045: Gene therapy for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Metoden innebærer i korthet at kroppsegne (autologe) stamceller høstes fra benmargen. Ved hjelp av et virus (menneskeskapt, beregnet for formålet) skiftes det defekte genet ut med et normalt. Når cellene injiseres tilbake i kroppen etter cellegiftbehandling er ideen at de erstatter de sykdomsfremkallende cellene og produserer en normal utgave av det proteinet eller enzymet som pga. genfeil har ført til sykdom. Metoden kan potensielt benyttes ved en rekke sjeldne genetiske sykdommer.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen. Pasientgruppen er barn.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Manglende kunnskapsgrunnlag, se nedenfor.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det synes ikke å foreligge publiserte, randomiserte kontrollerte studier av metoden per i dag. Det foreligger en fase 1-studie fra 2013 som gir «proof of concept». Ad-hoc analysen i Lancet 2016 (ref.3 i metodevarslet) virker lovende, men studien er en ikke-randomisert, open label fase 1-2 studie, og den er ikke endelig publisert. Metodevurdering bør minst vente til nevnte studie er endelig publisert. Det bør også være publisert en randomisert, kontrollert fase 3-studie før metoden tas i regulær bruk.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	EMA har tidligere godkjent at det gjøres kliniske studier som gjør bruk av metoden. Jeg kan ikke se at metoden er godkjent av EMA eller FDA. Jeg finner ingen publiserte randomiserte kontrollerte studier av metoden. Det kan være fornuftig å avvente EMA-vurdering.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir Bråthen	Overlege dr. med. Spesialist i nevrologi	St Olavs hospital
Espen Lien	Overlege, pediater Barneklubben	St Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering – dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_045

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:

Slike legemidler godkjennes ikke lenger etter bioteknologiloven. Vår vurdering er at legemiddelet bør metodevurderes.

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, NEI ☐

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

Administrasjonsmåte krever behandling i spesialisthelsetjenesten og vil bli plassert ved neste oppdatering av forskrift 1.12.2020

Saksnummer 158-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_062 Gentester for RAS- / RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Oppdatert metodevarsel av [ID2016_041](#) (Blodprøvebasert test (OncoBeam RAS CRC) for bestemmelser av RAS-mutasjonsstatus til bruk ved metastatisk kolorektalkreft).
- Bestillerforum RHF gav FHI den gang i oppdrag å gjennomføre en hurtig metodevurdering, men leverandør har ikke levert dokumentasjonspakke.
- Dette metodevarslet omhandler tester for mutasjoner i genene KRAS, NRAS og BRAF i små mengder sirkulerende DNA som skilles ut fra kreftceller.
- KRAS, NRAS og BRAF-genene regnes for å være proto-onkogener, det vil si normale gener som kan mutere og bli kreftfremkallende (onkogener).
- Disse genene koder for proteinene K-RAS, N-RAS og B-RAF som alle er involvert i signalering som styrer viktige funksjoner i celler, inkludert deling og vekst, differensiering og programmert død.
- Testing av mutasjonsstatus i KRAS, NRAS og BRAF-genene kan bidra til å avgjøre om en pasient med kolorektalkreft kan behandles med EGFR-hemmende legemidler eller ikke. (Eksempler på EGFR-hemmende legemidler er cetuximab og panitumumab).
- Det finnes flere tilgjengelige og EU / FDA godkjente tester for mutasjoner i KRAS, NRAS og BRAF-gener ved kolorektalkreft. Disse testene virker å basere seg på DNA-isolasjon fra vevssnitt, i motsetning til det tidligere varslat (ID2016_041 OncoBeam RAS CRC) hvor DNA isoleres fra blodprøve.
- Hvert år diagnostiseres ca. 4400 personer med tykk- og endetarmskreft i Norge. Medianalder ved diagnose er rundt 70 år.
- Mutasjonsfrekvens virker å være ca. 6% for KRAS, 30-40 % for NRAS og 7-12 % for BRAF i pasienter med kolorektalkreft.
- Det er uklart om testen OncoBeam RAS CRC er tatt i bruk i Norge.
- Testing av RAS-status, dvs. test av mutasjoner i NRAS og KRAS er nevnt i nasjonal faglig retningslinje for behandling av kolorektalkreft.
- Det er identifisert fire pågående studier hvor mutasjonstesting for RAS / RAF virker å være blant hovedhensikten med studiene og det er identifisert tre publiserte systematiske oversikter som virker relevante.
- FHI foreslår å avbestille ID2016_041 med bakgrunn i at leverandør ikke har levert dokumentasjonspakke.
- Basert på dette oppdaterte metodevarslet (ID2020_062) foreslår FHI to mulige alternativer:
 1. Formidling av systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse fra 2019 som omhandler testing av RAS-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft
 2. Kartlegging av ulike metoder for å analysere mutasjoner i RAS / RAF f.eks i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft kan påvirkes. Sist revidert september 2019. Ser ikke behov for nasjonal metodevurdering.

Metodevarsel - oppdatering

1. Status og oppsummering

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

1.1 Oppsummering

Varslet ble første gang publisert i mai 2016. Bestillerforum gav FHI i oppdrag å gjennomføre en hurtig metodevurdering, men leverandør har ikke levert dokumentasjonspakke. OncoBEAM™ RAS CRC er en gentest for mutasjoner i genene *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*. Pasienter med metastatisk kolorektalkreft og disse genmutasjonene har ikke effekt av behandling med EGFR-legemidler. Testen er basert på en blodprøve, mens tilsvarende tester er basert på vevsprøver.

Populasjon: Pasienter med metastatisk kolorektalkreft

Komparator: Andre blodprøvebaserte eller vevsbaserte gentester for mutasjoner i *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*

Intervensjon: Blodprøvebasert gentest for mutasjoner i *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*, som f.eks. OncoBEAM™ RAS CRC kit

Utfall: 1) sensitivitet, spesifisitet, 2) prognostisk verdi f.eks. mhp overlevelse, bivirkninger

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

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

Underområde:
Mage- og tarmkreft

1.4 Emneord

☒ Tilhørende diagnostikk
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☒ CE-merking

1.6 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.7 Status for bruk

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

Kommentar: Det virker som om OncoBEAM kun har godkjenning for bruk i USA gjennom godkjente/validerte laboratorier.

Kommentar: Uklart om denne testen spesifikt er tatt i bruk i Norge

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☐ Forenklet metodevurdering

Andre produkter

☒ Kartlegging
☒ Formidling
☐ Annet:

1.7 Aktuelle områder for metoden

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

Kommentar: FHI foreslår å avbestille oppdraget fra 2016 om hurtig metodevurdering, ettersom leverandør av OncoBEAM ikke har levert dokumentasjonspakke. Basert på oppdatert varsel foreslår FHI to mulige bestillingsalternativer: 1) formidling av systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse fra 2019 som omhandler testing av RAS-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft (Galvano et al), eller 2) kartlegging av ulike metoder for å analysere mutasjoner i RAS/RAF f.eks. i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft.

2. Punktoppsummering

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

2.1 Om metoden

- OncoBEAM for kolorektalkreft tester for 34 mutasjoner i genene *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF* i sirkulerende DNA
- *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF* koder normalt for proteiner som er involvert i signalering som styrer bl.a. proliferasjon, differensiering, og apoptose.
- Testen OncoBEAM (Beads, Emulsions, Amplifications, Magnetics) baseres på en blodprøve som analyseres i flere trinn: 1) DNA-isolering, 2) pre-amplifisering, 3) emulsjons PCR, 4) hybridisering, og 5) flowcytometri
- OncoBEAM™ RAS CRC har CE-IVD merking fra Europa
- Fordeler med testen: 1) den er ikke invasiv, 2) gir raskt svar, 3) kan gi svar på mutasjonsstatus både for primærtumor og metastaser, 4) eliminerer seleksjonsbias som ved vevsprøve, 5) høy sensitivitetsdeteksjon, og 6) kan monitorere behandlingsrespons og tilbakefall
- Pasienter med mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF* har ikke effekt av EGFR-legemidler (cetuximab, panitumumab). Behandling med EGFR-legemidler er kontraindisert hos mutasjonspositive pasienter, og krever test for mutasjonsstatus før behandlingsoppstart.
- Kreft med mutasjon i *BRAF* virker å være assosiert med dårligere prognose med hensyn på overlevelse
- Mutasjonsfrekvens virker å være 30-40 % for *NRAS*, ca. 6 % for *KRAS*, og 7-12 % for *BRAF* i pasienter med kolorektalkreft
- Det finnes flere tilgjengelige og EU/FDA-godkjente tester for mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF*-genene ved kolorektalkreft, men som da baserer seg på DNA-isolering fra vevssnitt
-

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Tre systematiske oversikter fra 2019 undersøker mutasjonstesting i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på sensitivitet og spesifisitet:
 1. Testing av flere ulike mutasjoner, inkludert i *RAS*; basert på 84 studier (Bach *et al*)
 2. Testing av *RAS*-mutasjoner; basert på 19 studier (Galvano *et al*)
 3. Testing av *KRAS*-mutasjoner; basert på 31 studier (Xie *et al*)
- En pågående systematisk oversikt, registrert i PROSPERO i 2020, skal undersøke diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av *KRAS*-mutasjoner i sirkulerende DNA
- Sysmex har liste med publikasjoner på sine nettsider:
 1. Om BEAMing teknologi: 7 publikasjoner fra 2003 til 2017
 2. Om bruk av BEAMing ved kolorektalkreft: 21 publikasjoner fra 2005 til 2017
- Det er flere pågående studier som omhandler testing av mutasjoner i *RAS/RAF* i sirkulerende DNA
- Det er uklart i hvilken grad kliniske studier som spesifikt omhandler mutasjonstesting er randomiserte og/eller kontrollerte, eller ikke

2.3 Om bestillingsanbefaling

- FHI foreslår at oppdraget fra 2016 avbestilles, da leverandør ikke har levert dokumentasjonspakke.
- FHI foreslår i stedet to potensielle bestillingsalternativer:
 1. Formidling av systematisk oversikt og metanalyse: Galvano *et al*, fra 2019 som omhandler testing av *RAS*-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft.
 - Kommentar: kun studert *RAS*-mutasjoner, ikke basert på RCTer
 2. Kartlegging av ulike metoder for å analysere mutasjoner i *RAS/RAF*, f.eks. i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft
 - Kommentar: kan velge å inkludere kliniske eksperter, tester for *RAF*-mutasjoner, tester som er basert på blodprøver og/eller vev, etc.

3. Beskrivelse av metoden

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

Generisk navn	Gentest for påvisning av mutasjoner i Ras-gener ved kolorektalkreft

Produktnavn	OncoBEAM™ Ras CRC (colorectal cancer)

Produsenter	Sysmex Inostics, Inc.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

OncoBEAM™ RAS CRC har CE-IVD merking fra Europa (1). Ifølge en pressemelding fra 2018, virker testen kun å være tilgjengelig i USA gjennom laboratorietesting (*service laboratory test*) (1). Denne metoden ble varslet allerede i 2016 (2). OncoBEAM™ RAS CRC tester for 34 mutasjoner i genene *KRAS* (15 mutasjoner), *NRAS* (18 mutasjoner), og *BRAF* (1 mutasjon) i små mengder sirkulerende DNA som skilles ut fra kreftceller (3;4).

KRAS, *NRAS*, og *BRAF*-genene regnes å være proto-onkogener; dvs. normale gener som kan mutere til å bli kreftfremkallende (onkogener) (5-7). Disse genene koder for proteinene K-Ras, N-Ras, og B-Raf som alle er involvert i signalering (gjennom Ras-Raf-MAPK/ERK-signalveien) som styrer viktige funksjoner i celler, inkludert deling og vekst (proliferasjon), differensiering, og programmert død (apoptose) (5-7). K-Ras, N-Ras, og B-Raf er små G-proteiner (guanin-nukleotidbindende proteiner) med GTPase aktivitet (enzymaktivitet) som kan omdanne molekylet GTP (guanosintrifosfat) til GDP (guanosindifosfat), som er viktig i signaltransduksjon (5-7). Grunnet GTPase-aktiviteten fungerer disse proteinene som en molekylær «av-og-på-bryter», da G-proteinene aktiveres når de er bundet til GTP, og inaktiveres når de er bundet til GDP (5-7). Genmutasjoner kan imidlertid føre til at proteinene er konstant aktive, og man mister dermed regulering av signaltransduksjon som igjen regulerer bl.a. proliferasjon og apoptose.

OncoBEAM (Beads, Emulsions, Amplifications, Magnetics) testen baseres på en blodprøve som analyseres i flere trinn: 1) DNA-isolering, 2) pre-amplifisering, 3) emulsjons PCR, 4) hybridisering, og 5) flowcytometri (sortering og kvantifisering av celler i løsning) (8). I første omgang isoleres sirkulerende DNA fra plasmaet i blodprøven, og de genetiske regionene i DNAet som er av interesse blir deretter amplifisert («oppkopiert») ved hjelp av spesifikke primere i en polymerase kjedereaksjon (PCR: *polymerase chain reaction*) (8). Neste trinn består av nok en PCR-reaksjon hvor det benyttes en vann-i-olje-emulsjon, der hver vannboble består av ett DNA-fragment og én magnetisk kule (*bead*) dekket av DNA-spesifikk primer (8). Denne PCR-reaksjonen resulterer i at hver vannråpe får kopiert opp ett DNA-fragment til flere DNA-kopier som dekker hele den magnetiske kulen (8). Videre brytes emulsjonen, og DNAet tilføres fluoriserende prober som binder spesifikt til enten normalt (villtype) eller mutert DNA (8). Hver av de magnetiske kulene med DNA og fluoriserende probe analyseres ved hjelp av flowcytometri som separer kulene med villtype DNA fra kulene med mutert DNA (8). Testen skal kunne gi svar på mutasjonsstatus innen 5-7 dager etter blodprøvetaking (9).

Det finnes flere tilgjengelige og EU/FDA-godkjente tester for mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF*-gener ved kolorektalkreft (10), som f.eks. SURVEYOR® Scan *NRAS* Kit fra Transgenomic (11), Therascreen *KRAS* RGQ PCR Kit fra Qiagen (12), Cobas® *KRAS* mutation test fra Roche (13), og Idylla™ *NRAS*-*BRAF* Mutation test fra Biocartis (14). Disse testene virker alle å basere seg på DNA-isolasjon fra vevssnitt (11-14), i motsetning til OncoBEAM-kitet hvor DNA isoleres fra blodprøve (8). De fleste testene benytter kvantitativ

	(<i>real-time</i>) PCR analyse (12-14), mens SURVEYOR-testen bruker HPLC (<i>high performance liquid chromatography</i>) (11).
Potensiell nytte	Testing av mutasjonsstatus i <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, og <i>BRAF</i>-genene kan bidra til å avgjøre om en pasient med kolorektalkreft kan behandles med EGFR-hemmende legemidler eller ikke. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) er involvert i signaltransduksjon via hovedsakelig to signalveier, deriblant Ras-Raf-MAPK/ERK, og bidrar til å regulere celleproliferasjon, -differensiering, og apoptose (15;16). I signalkaskaden ligger EGFR oppstrøms for Ras og Raf-proteinene, og dersom genmutasjoner medfører at proteinene er konstant aktivert, vil ikke hemming av EGFR ha effekt. Måltrettet kreftbehandling mot EGFR (for eksempel cetuximab og panitumumab) har ingen effekt ved mutasjoner i <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, eller <i>BRAF</i> (17;18). Behandling med disse legemidlene krever test for mutasjonsstatus for <i>RAS</i> og <i>RAS</i>-genene, og er kontraindisert hos pasienter som er positiv for <i>RAS</i> og/eller <i>RAS</i>-mutasjon (17;18). I følge produsenten er det følgende fordeler med metoden: 1) den er ikke invasiv, 2) gir raskt svar, 3) kan gi svar på total mutasjonsstatus, dvs. både for primærtumor og metastaser, 4) eliminerer seleksjonsbias som ved vevsprøve, 5) høy sensitivitetsdeteksjon (analytisk sensitivitet på 0,02 %), 6) kan monitorere behandlingsrespons og tilbakefall (9). Disse fordelene vil også kunne være gjeldende for andre blodprøvebaserte gentester.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Uklart
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Kolorektalkreft er kreft som oppstår i tykktarm og/eller i endetarm, og i de fleste av tilfellene er svulstene av typen adenokarsinom, som oppstår fra epitelcellene i tarmveggen (19). De vanligste symptomene er blod i avføringen, magesmerter, og endret avføringsmønster (19). Kreft med mutasjon i <i>BRAF</i> virker å være assosiert med dårligere prognose med hensyn på overlevelse (20). Tykktarmskreft og endetarmskreft er blant de vanligste krefttypene blant norske menn og kvinner (21). Hvert år diagnostiseres ca. 4400 personer med tykk- og endetarmskreft i Norge, og medianalder ved diagnose er rundt 70 år (21). I 2018 var det over 35 000 personer med kolorektalkreft i Norge, og i 2017 døde 1601 personer som følge av dette (21). Mutasjonsfrekvens virker å være 30-40 % for <i>NRAS</i>, ca. 6 % for <i>KRAS</i>, og 7-12 % for <i>BRAF</i> i pasienter med kolorektalkreft (20;22;23).
Dagens behandling	Behandling av kolorektalkreft avhenger av både svulstens karakteristika, som f.eks. størrelse, beliggenhet, mutasjonsstatus, og kreftstadium), og pasientkarakteristika, som f.eks. alder, allmenntilstand, og tilleggssykdommer) (24;25). Kreften behandles med kirurgi, cellegift (kemoterapi), og stråling. Enkelte pasienter kan ha god effekt av EGFR-legemidler (som f.eks. cetuximab og panitumumab), men for å kunne benytte disse legemidlene, må det gjøres en test for mutasjoner i <i>RAS</i> (26). Det er uklart om denne spesifikke testen: OncoBEAM <i>RAS</i> CRC, er tatt i bruk i Norge. Testing av <i>RAS</i>-status, dvs. test for mutasjoner i <i>NRAS</i> og <i>KRAS</i>, er nevnt i nasjonal faglig retningslinje for behandling av kolorektalkreft (27).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke aktuelt</i>

1. Sysmex Inostics Inc. Sysmex Inostics expands OncoBEAM™ liquid biopsy testing in the U.S. to assist clinicians and patients [Nettside]. Sysmex [cited 22.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/company/sysmex-inostics-in-the-news/sysmex-inostics-expands-oncobeam-liquid-biopsy-testing-in-the-us-to-assist-clinicians-and-patients>
2. NyeMetoder. Blodprøvebasert test (OncoBeam *RAS* CRC) for bestemmelse av *RAS*-mutasjonsstatus [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/blodprøvebasert-test-oncobeam-ras-crc-for-bestemmelse-av-ras-mutasjonsstatus>

3. Sysmex Inostics Inc. Sysmex Inostics OncoBEAM™ Liquid Biopsy Services [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: https://cdn2.hubspot.net/hubfs/5871980/OncoBEAM_Product_Listing_a.pdf
4. Sysmex Inostics Inc. OncoBEAM™—an alternative to tissue biopsies [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/patients>
5. U.S. National Library of Medicine. NRAS gene [Nettside]. USA: U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NRAS#>
6. U.S. National Library of Medicine. KRAS gene [Nettside]. USA: U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/KRAS>
7. U.S. National Library of Medicine. BRAF gene [Nettside]. U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF>
8. Sysmex Inostics Inc. How OncoBEAM™ works [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 22.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/oncobeam-technology/technology-overview>
9. Sysmex Inostics Inc. OncoBEAM™ for Colorectal Cancer [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/healthcare-providers/colorectal-cancer>
10. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Nettside]. USA: U.S. Food and Drug Administration, [updated 26.05.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
11. Transgenomic. Instructions for Use for the SURVEYOR® Scan NRAS Kit Exons 2, 3 & 4 CE IVD for DHPLC Systems [Nettside]. Transgenomic [cited 24.06.2020]. Available from: <http://www.adsbiotec.com/wp-content/uploads/482296-EN.pdf>
12. Qiagen. Therascreen KRAS RGQ PCR Kit [Nettside]. Qiagen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-kras-rgq-pcr-kit-us/?clear=true#orderinginformation>
13. F. Hoffmann-La Roche Ltd. cobas® KRAS Mutation Test [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd [cited 24.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-kras-mutation-test.html>
14. Biocartis. Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test [Nettside]. Biocartis [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.biocartis.com/en/meet-idylla/idylla-assays/idylla-nras-braf-mutation-test>
15. U.S. National Library of Medicine. EGFR gene [Nettside]. U.S. National Library of Medicine, [cited 24.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EGFR>
16. Shaib W, Mahajan R, El-Rayes B. Markers of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 2013;4(3):308-18.
17. Felleskatalogen. Erbitux [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/erbitux-merck-558764>
18. Felleskatalogen. Vectibix [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/vectibix-amgen-565029>
19. Hofsli E, Klepp O. Tykktarmskreft [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 31.07.2019; cited 26.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/tykktarmskreft>
20. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International journal of molecular sciences* 2019;20(21).
21. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality survival and prevalence in Norway [Report]. Oslo: Cancer Registry of Norway,; 2019. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
22. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiology and oncology* 2019;53(3):265-74.
23. Jauhri M, Bhatnagar A, Gupta S, Bp M, Minhas S, Shokeen Y, et al. Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: Next-generation sequencing-based cohort study. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2017;39(2):1010428317692265.
24. Kreftforeningen. Tarmkreft [Nettside]. Oslo: Kreftforeningen [updated 23.06.2020; cited 29.06.2020]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/tarmkreft/>
25. Kreftflex. Behandling ved kreft i tykk- og endetarm [Nettside]. Kreftflex [cited 29.06.2020]. Available from: <https://kreftflex.no/Tykk-og-endetarmskreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/ksProcedureChapter>
26. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations [Nettside]. UpToDate [updated 27.04.2020; cited 29.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment-recommendations?search=colorectal%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H6688281
27. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2849. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/tykk-og-endetarmskreft>

4. Dokumentasjonsgrunnlag

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Sysmex har på sine nettsider en liste med 7 publikasjoner som omhandler selve BEAMing-teknologien (fra 2003 til 2017), og 21 publikasjoner (fra 2005 til 2017) som omhandler bruk av BEAMing spesifikt ved kolorektalkreft (28). Publikasjonene er *in vitro*-studier i cellelinjer, og kliniske studier (både RCTer og observasjonsstudier) basert på pasienter med kolorektalkreft, samt oversiktsartikler (28).

Under er en oversikt over pågående studier hvor mutasjonstesting for RAS/RAF virker å være blant hovedhensikten med studiene.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
mCRC, villtype Ras, 20-90 år, n=120	Cetuximab + flytende biopsi	Ukontrollert observasjonsstudie	% Ras-mutasjoner i ctDNA ved førstelinje cetuximab-behandling	NCT03401957	Recruiting: ferdigstilles 2022
mCRC, ≥18 år, egnet for behandling med EGFR-legemidler, n=100	Test for mutasjoner i ctDNA i plasma	Ukontrollert observasjonsstudie	Gjennomførbarhet av testing av Ras-mutasjoner i ctDNA	NCT03750175	Recruiting: ferdigstilles 2020
mCRC, ≥18 år, egnet for behandling med EGFR-legemidler, n=130	Test for RAS-mutasjonendring i ctDNA vha Intplex® test	Ukontrollert	Andel pasienter som utvikler Ras-mutasjon under EGFR-behandling	NCT03908788	Recruiting: ferdigstilles 2024
mCRC, villtype Ras, ≥18 år, n=238	Test: BEAMing (Sysmex-Inostics)	Test: Idylla™ (Biocartis) Observasjonsstudie	Deteksjonsrate Ras-mutasjoner i flytende biopsier	NCT02792478	Active, not recruiting: ferdigstilles 2022

mCRC: metastatisk kolorektalkreft, ctDNA: sirkulerende DNA

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Basert på det opprinnelige varslat fra 2016, gav Bestillerforum FHI i oppdrag om å gjennomføre en hurtig metodevurdering (2). Dokumentasjonspakke har imidlertid ikke blitt sendt fra leverandør, til tross for at NyeMetoder har publisert påminnelser både i 2016 og 2017 (29;30). Hurtig metodevurderingen er dermed ikke gjennomført.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Publiserte systematiske oversikter I søket har vi identifisert tre systematiske oversikter som virker relevante (31-33): - Én oversikt har undersøkt testing av flere ulike mutasjoner, deriblant mutasjoner i RAS og RAF, i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (31). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 84 studier (31). - Én systematisk oversikt og metaanalyse har undersøkt mutasjoner i RAS i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (32). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 19 studier (32). Forfatterne vurderte de inkluderte studiene til generelt sett å være av god kvalitet (32). - Én systematisk oversikt og metaanalyse har undersøkt spesifikt KRAS-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (33). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 31 studier, hvorav 19 av studiene har testet for mutasjoner i vevssnitt (33). Pågående systematiske oversikter

	Vi har identifisert én pågående systematisk oversikt registrert i PROSPERO i juni 2020, som skal undersøke diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av <i>KRAS</i> -mutasjoner i sirkulerende DNA ved hjelp av digital PCR, ARMS (amplification refractory mutation system), og/eller next generation sequencing (34).
Metodevarsel	Opprinnelig metodevarsel ble publisert i mai 2016.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

2. NyeMetoder. Blodprøvebasert test (OncoBeam RAS CRC) for bestemmelse av RAS-mutasjonsstatus [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/blodprovebasert-test-oncobeam-ras-crc-for-bestemmelse-av-ras-mutasjonsstatus>
28. Sysmex Inostics Inc. The data behind OncoBEAM™ [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 01.07.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/oncobeam-technology/scientific-publications>
29. NyeMetoder. Leverandører etterspørres for fire metoder [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [updated 21.06.2016; cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/leverandorer-ettersporres-for-fire-metoder>
30. NyeMetoder. Leverandører etterspørres – påminnelse! [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [updated 02.06.2017; cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/leverandorer-ettersporres-paminnelse>
31. Bach S, Sluiter NR, Beagan JJ, Mekke JM, Ket JCF, van Grieken NCT, et al. Circulating Tumor DNA Analysis: Clinical Implications for Colorectal Cancer Patients. A Systematic Review. JNCI cancer spectrum 2019;3(3):pkz042.
32. Galvano A, Taverna S, Badalamenti G, Incorvaia L, Castiglia M, Barraco N, et al. Detection of RAS mutations in circulating tumor DNA: a new weapon in an old war against colorectal cancer. A systematic review of literature and meta-analysis. Therapeutic advances in medical oncology 2019;11:1758835919874653.
33. Xie W, Xie L, Song X. The diagnostic accuracy of circulating free DNA for the detection of KRAS mutation status in colorectal cancer: A meta-analysis. Cancer medicine 2019;8(3):1218-31.
34. Ye P, Cai P, Xie J, Wei Y. The diagnostic accuracy of digital PCR, ARMS and NGS for detecting KRAS mutation in cell-free DNA of patients with colorectal cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis [Nettside]. York, UK: PROSPERO [cited 30.06.2020]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020176682

5. Versjonslogg

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.05.2016	Opprinnelig metodevarsel
13.06.2016	Bestillerforum gav FHI i oppdrag om å gjennomføre en hurtig metodevurdering
21.06.2016	Etterspurt leverandører
02.06.2017	Etterspurt leverandører påminnelse
01.07.2020	Oppdatert metodevarsel

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_062

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for tykk- og endetarmskreft, sist revidert september 2019

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Vi ser ikke behov for å gå videre med dette nå.

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, NEI ☐

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

Saksnummer 159-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_063 Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til behandling av voksne med residiv eller refraktær mantelcellelymfom (Metodevarsel og forslag)

Kort om metoden fra metodevarsløet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Mantelcellelymfomer (MCL) er en distinkt type av non-Hodgkin lymfom (NHL) som karakteriseres ved translokasjonen t(11;14) der immunoglobulin promotorgener på kromosom 14 flyttes til kromosom 11 og gir overekspressjon av proliferasjonsproteinet cyclin D1. Dette igjen er sannsynligvis viktig for malign transformasjon.
- MCL utgjør 3-10 prosent av alle tilfeller av NHL.
- Klorambucil eller CHOP (cyclofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednisolon) kjemoterapi har lenge vært standardbehandling, og målet har vært livsforlengende palliasjon, ikke kurasjon. Det er vist at man bedrer behandlingseffekten ved å legge rituksimab til forskjellige regimer ved MCL f.eks. som R-CHOP.
- Ved residiv MCL vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon. Aktuelle regimer er FC-R (fludarabin, cyklofosfamid, rituksimab), BR (bendamustin, rituksimab) og rituksimab-trofosfamid. Pasienter som er yngre enn 65–70 år og uten vesentlig komorbiditet kan imidlertid henvises til allogen stamcelle transplantasjon med redusert kondisjonering ved Oslo Universitetssykehus.
- Pågår en åpen, enarmet fase II-studie uten kontrollgruppe som er estimert avsluttet mai 2024. Et multisenter, «Expanded Access Study» program foreligger.
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Kort om metoden fra forslaget:

- KTE-X19 er en CAR-T ny cellederapi til behandling av refraktær mantelcellelymfom og/eller mantelcellelymfom med tilbakefall, der behandlingsmålet med nåværende behandling er palliasjon.
- Denne metoden har stor forventet mernytteverdi for pasientene som er berørt. Overlevelse for disse pasientene er blant de laveste for de ulike Non-Hodgkins lymfom subtypene, med en femårsoverlevelse på ca. 30-60%. De fleste pasientene får tilbakefall både etter første- og andrelinjebehandling.
- I henhold til retningslinjene skal det utføres en helseøkonomisk vurdering av CAR-T, på samme måte som har vært gjort for Yescarta og Kymriah (CAR-T med markedsføringstillatelse), inkludert vurdering av effekt, sikkerhet, helseøkonomi og budsjettmessige konsekvenser.
- Aktuell for 3-5 pasienter i Norge anslagsvis.
- Det er under utarbeidelse et studium som har som mål å dokumentere hvordan det går med pasientene under dagens standardbehandling, i tillegg til en indirekte sammenligning på basis av publisert informasjon.
- Forventet markedsføringstillatelse i EU anslås nå til oktober 2020, og da forventningsvis november 2020 for Norge.

NYE METODER

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

- Klinisk behov for metoden.
- Brukes kun i forbindelse med studier på Radiumhospitalet.
- Allogen stamcelletransplantasjon kan være et alternativ for pas <65 år.
- Kunnskap/dokumentasjon: Phase II studie "ZUMA 2»

Samlet vurdering / prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering til svar foreligger på kliniske studier.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Stort klinisk behov for metoden.
- Ingen klinisk anvendelse ved Mantelcellelymfom i Norge i dag.
- Bør prioriteres for metodevurdering siden lovende metode til liten pasientgruppe med dårlig prognose/stort behov for behandlingsforbedring. Sjelden entitet, vil være begrenset med studier.
- Konvensjonell immunokjemoterapi med kun kortvarig effekt er alternativet. Ibrutinib som er godkjent ved tilsvarende indikasjon er avslått (x2) av Beslutningsforum.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 1.12.2020.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som 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 19 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 forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Gilead Sciences

Navn på kontaktperson:

Erik Stene

Telefonnummer:

94797210

E-postadresse:

erik.stene@gilead.com

Dato og sted:

11.12.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

KTE-X19 (CAR-T) til behandling av mantelcellelymfom for voksne med tilbakefall eller refraktær sykdom, med høy overlevelse (PFS og OS) for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsalternativer.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

KTE-X19 er en CAR-T celleterapi til behandling av refraktær mantelcellelymfom og/eller mantelcellelymfom med tilbakefall, der behandlingsmålet med nåværende behandling er palliasjon.

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

Ifølge Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer, sidene 81-82, benyttes ulike kombinasjoner av kjemoterapi, stråleterapi, HMAS, rituximab og allogene stamcelletransplantasjon. KTE-X19 kan forventes å komme inn som et alternativ for voksne med tilbakefall eller refraktær sykdom.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt 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	☐	☒
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

NA

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐

Annet (beskriv)



Kite/Gilead har utviklet legemidlet.

6. Metodens bruksområde:

Forebygging	☐
Utredning og diagnostikk	☐
Behandling	☒
Rehabilitering	☐
Spesialisthelsetjenesten	☒
Primærhelsetjenesten	☐

Høyspesialisert behandling i sykehus, ref. tidligere vurderinger av CAR-T.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Denne kreftbehandlingen ligger under spesialisthelsetjenestens finansieringsansvar.

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

☐ ☒

Ny metode

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

☐ ☒

Nei

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

Onkologi/lymfom

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

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

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

I henhold til retningslinjene skal det utføres en helseøkonomisk vurdering av CAR-T, på samme måte som har vært gjort for Yescarta og Kymriah (CAR-T med markedsføringstillatelse), inkludert vurdering av effekt, sikkerhet, helseøkonomi og budsjettmessige konsekvenser.

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

Ny behandlingsmetode for voksne mantelcellelymfompasienter med tilbakefall eller som er refraktære og der dagens behandling er palliativ med kort forventet gjenstående levetid, der denne metoden har stor forventet mernytteverdi for pasientene som er berørt. Overlevelse for disse pasientene er blant de laveste for de ulike Non-Hodgkins lymfom subtypene, med en femårsoverlevelse på ca. 30-60%. De fleste pasientene får tilbakefall både etter første- og andrelinjebehandling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgrad for de aktuelle pasientenes sykdomstilstand er høy, med kort forventet gjenstående levetid for pasienter med refraktær MCL og/eller pasienter med tilbakefall, derigjennom stort potensiale for forlenget livslengde og forbedret livskvalitet.

Forventet effekt

Data fra studien ZUMA-2 ble publisert på ASH 7.-10. desember 2019 og kan sees her: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/12/kite-presents-positive-results-from-pivotal-zuma-2-trial-in-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>. Her heter det følgende: "After a single infusion of KTE-X19, the best objective response via independent radiologic central review (n=60 evaluable for efficacy analysis) was 93 percent, with 67 percent of patients having achieved a complete response."

Sikkerhet

Cytokine release syndrome og nevrologiske hendelser, ref. ovenstående nevnte pressemelding.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

3-5 i Norge anslagsvis, ut fra ovennevnte norske lymfomretningslinjer.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Vil kunne være noe økt ressursbruk samlet sett, avhengig av komparator, men samlet sett likevel beskjedent siden pasientpopulasjonen er lav.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Ja, retningslinjene bør revideres, spesielt hvis det besluttet å ta i bruk KTE-X19

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/12/kite-presents-positive-results-from-pivotal-zuma-2-trial-in-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>

Det er under utarbeidelse et studium som har som mål å dokumentere hvordan det går med pasientene under dagens standardbehandling, i tillegg til en indirekte sammenligning på basis av publisert informasjon.

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

Kite, a Gilead company & Gilead Sciences

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

Forventet markedsføringstillatelse for KTE-X19 EU anslås nå til oktober 2020, og da forventningsvis november 2020 for Norge.

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

<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/12/kite-presents-positive-results-from-pivotal-zuma-2-trial-in-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>

https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313>

19. 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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller representerer Kite/Gilead Sciences og har økonomiske interesser i saken

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til behandling av voksne med residiv eller refraktær mantelcellelymfom			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagområde
ATC-kode: L01X Virkestoffnavn: Autologous peripheral blood t cells cd4 and cd8 selected, and cd3 and cd28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-cd19 cd28/cd3-zeta chimeric antigen receptor and cultured (KTE-X19 CAR) Handelsnavn: NA Legemiddelform: Autologe celler for infusjon MT-søker/innehaver: Kite Pharma EU B.V. (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☒ Annet: <i>Genterapi</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:	
		☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Mantelcellelymfomer (MCL) er en distinkt type av non-Hodgkin lymfom (NHL) som karakteriseres ved translokasjonen t(11;14) der immunoglobulin promotorgener på kromosom 14 flyttes til kromosom 11 og gir overekspresjon av proliferasjonsproteinet cyclin D1. Dette igjen er sannsynligvis viktig for malign transformasjon. MCL utgjør 3-10 prosent av alle tilfeller av NHL. (2)

Viktige undergrupper av MCL består av større eller blastiske celler, og er kalt henholdsvis polymorf eller blastoid variant av mantelcellelymfom. Ved siden av morfologi og karyotypi stilles diagnosen ved immunhistokjemi (CD5+, CD23-, Cyclin D1+). Median alder ved sykdomsdebut er relativt høy (63 år) og tre av fire pasienter er menn. Denne subgruppen utgjør bare 6 % av alle NHL. Sykdommen er som regel utbredt med hyppig affeksjon av benmarg, milt og GI – traktus. Det finnes også en leukemisk ikke-nodulær variant av MCL som kan ha et fredelig forløp og der observasjon eller mindre intensiv behandling kan være å anbefale (2). MCL har en årlig insidens på 1 per 200 000 personer (3).

Dagens behandling

Klorambucil eller CHOP (cyclofosamid/doxorubicin/vinkristin/prednisolon) kjemoterapi har lenge vært standardbehandling, og målet har vært livsforlengende palliasjon, ikke kurasjon. Det er vist at man bedrer behandlingseffekten ved å legge rituksimab til forskjellige regimer ved MCL f.eks. som R-CHOP. Median overlevelse ved tradisjonell CHOP-basert terapi er ca. 3 år, med 20–30 % i live etter 5 år.

Ved residiv MCL vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon. Aktuelle regimer er FC-R (fludarabin, cyklofosamid, rituksimab), BR (bendamustin, rituksimab) og rituksimab-trofosamid. Pasienter som er yngre enn 65–70 år og uten vesentlig komorbiditet kan imidlertid henvises til allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering ved Oslo Universitetssykehus (2).

Virkningsmekanisme

Produktet er en CAR T-celleterapi der blod er tatt fra pasienten. Leukocytter er isolert ved bruk av en blodcelleseparator (leukocyttafarese) og sendt til et produksjonssenter. Celler som uttrykker henholdsvis CD4 og CD8 celler blir isolert og dyrkes i cellekultur. Cellene får deretter satt inn, ved hjelp av et såkalt vektorvirus, et gen som koder for en kimærisk antigenreseptor (CAR) som er laget for å gjenkjenne CD19 på B-celler og forstadier til B-celler. Vektorvirusets DNA inkorporeres i cellens DNA slik at cellene uttrykker CAR reseptoren på cellens overflate. CAR har både antigen bindende og T-celleaktiverende funksjoner. CAR-T-cellene er sendt tilbake til sykehuset der de blir tilbakeført til pasienten. Når disse CAR-T-cellene binder CD19 på målcellene, blir målcellene destruert ved bruk av ordinære mekanismer til cytotoxiske T-celler. (4)

Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon. (8)

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Treatment of adult patients with relapsed or refractory (r/r) mantle cell lymphoma (MCL).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [open label, single arm study without a control group]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients with r/r MCL > 18 years of age, both male and female N=105	KTE-X19 Fludarabine Cyclophosphamide	None (open label)	Overall response rate (ORR) up to 24 months	NCT02601313 Phase 2	Active, not recruiting Estimated Study Completion Date: May 2034 Results available (5)
Patients with r/r MCL > 18 years of age, both male and female. Number of patients for enrollment is not specified.	KTE-X19 Fludarabine Cyclophosphamide	None (open label)	Expanded Access Study (compassionate use)	NCT04162756	Ongoing

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014 001 og ID2018 039)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7,8).

4. Referanser

1. Orphan designation: Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured (KTE-X19) for: Treatment of mantle cell lymphoma. Date of decision 13.11.2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192220>
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2747.
3. Lynch DT, Acharya U. Cancer, Mantle Cell Lymphoma. [Updated 2019 Feb 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536985/>
4. Aagard I. [Immunoterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser](#). Bioingenøren (2019) 9:20-23.
5. Wang M. et al. [KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma](#). N. Eng. J. Med (2020) 382:1331-1342.
6. KTE-X19 for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ID1313) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10312). [oppdatert 25. oktober 2019; lest 10. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10312/documents>
7. KTE-C19 for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 11846.
8. KTE-X19 [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 21. april 2020; lest 10. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/kte-x19/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_063: <i>Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til behandling av voksne med residiv eller refraktær mantelcellelymfom</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Brukes kun i forbindelse med klin. studier på Radiumhospitalet
Er det klinisk behov for metoden?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Phase II studie ZUMA 2 N Engl J Med 2020; 382:1331-1342 DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Allogen stamcelletransplantasjon for pas <65 år
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Peter Meyer	seksjonsoverlege	Avd. Blod- og kreftsykdommer, seksjon hematologi SUS

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

Avvente nasjonal metodevurdering til svar foreligger på kliniske studier.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_063 Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi til mantelcellelymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	CAR T er kjent fra behandling av Diffust storcellet B celle lymfom (DLBCL) , en annen lymfomtype. Er pt under vurdering i Beslutningsforum . CAR-T ved DLBCL er kjent fra studier ved DNR hvor også vi har rekruttert pasienter . Ingen studier eller klinisk anvendelse ved Mantelcellelymfom.
Er det klinisk behov for metoden?	Stort klinisk behov, Mntelcellelymfom er lymfomentitet med dårlig prognose
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke vært i klinisk anvendelse i Norge
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja , lovende metode til liten pasientgruppe men med dårlig prognose/stort behov for behandlingsforbedring
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Konvensjonell immunokjemoterapi med kun kortvarig effekt er alternativet . Ibrutinib som er godkjent ved tilsv indikasjon er avslått (x2) av Beslutningsforum.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Sjelden entitet , vil være begrenset med studier
Generell tilbakemelding fra kliniker	Vil representere noe helt nytt og lovende med høy OR i en liten undergruppe som i dag har få effektive behandlingsalternativer. Anbefales for hurtig Metodevurdering

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Unn Merete Fagerli	Overlege Kreftklinikken	St.Olavs hospital

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

Metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_063

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.).

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:

Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene 1.12.2020, orphan drug og til intravenøs bruk

Saksnummer 160-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_064 Pertuzumab/trastuzumab (Phesgo). Kombinasjonsbehandling i faste doser subkutan til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft*. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en ny kombinasjon av to eksisterende virkestoffer til subkutan bruk.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos EMA.
- *Mulige indikasjoner (nærmere spesifisert):
 - Tidlig brystkreft
Til bruk i kombinasjon med kjemoterapi ved
 - neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium av brystkreft med høy risiko for tilbakefall
 - adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall
 - Metastatisk brystkreft
 - Til bruk i kombinasjon med docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.
- Det foreligger data fra en fase III studie men resultater fra alle analyser (som «iDFS-analysen») foreligger ikke.
- Statens legemiddelverk anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma; Roche Norge AS (hele innspillet vedlagt)

- Vi ønsker kort å bemerke at det ikke fremgår tydelig av metodevarselet at Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon er en subkutan behandling.
- Trastuzumab og pertuzumab er anbefalt i NCBG sine retningslinjer for alle behandlingsformer som er godkjent av beslutterforum. Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon er en ny ko-administrasjonsform av de ovennevnte medikamentene, og vil dermed også være anbefalt i kliniske retningslinjer, men da i en annen og mer effektivisert og pasientvennlig administrasjonsform.
- Uavhengig av hva Bestillerforum faller ned på med tanke på metodeløp ber vi om at vurderingen prioriteres og ferdigstilles i god tid før fristen for det kommende onkologianbudet (LIS 2107).
- Vi antar at anbefalinger for bruk vil basere seg på laveste behandlingskostnad. Budsjettvirkninger ved innføring av metoden vil da være negative eller ikke-eksisterende.
- Utover medikamentprisen vil subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab føre til besparelser på fire områder og på sikt, dersom man kunne forandre DRG-systemet, også på ytterligere områder- se dokumentet i sin helhet (vedlagt) for disse områdene.
- I onkologianbudet opereres det i dag med beregnede infusjonskostnader og administrasjonskostnader. Per i dag finnes det tre aktuelle kombinasjoner av pertuzumab og trastuzumab det er relevant å sammenligne i anbud: Pertuzumab i kombinasjon med Herceptin IV, Herceptin SC eller Trazimera IV. For de tre eksisterende kombinasjonene finnes det etablerte beregnede infusjonskostnader og administrasjonskostnader. Ved innføring av

NYE METODER

subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab vil det finnes fire alternativer. Det er viktig at merkostnaden ved to IV-behandlinger vs. en IV-behandling beregnes.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (14.08.2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt fast kombinasjon med ny ATC-kode. Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon (Phesgo) til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en ny kombinasjon av to eksisterende virkestoffer. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2). Metoden har MT i USA (3, 4).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XY02 Virkestoffnavn: Pertuzumab/trastuzumab Handelsnavn: Phesgo Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknað) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Ethiske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carcinoma in situ), forstadium til brystkreft for første gang (5). Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Risikoen stiger med alderen, men spredte tilfeller forekommer også under 30-års alder. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing (6). Tidlig brystkreft er svulster <5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, dvs. stadium I, IIA, IIB og IIIA (7, 8).

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som uttrykkes i noen kreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling. Pertuzumab og trastuzumab er HER2-rettede legemidler som allerede er i bruk ved behandling av pasienter med HER2-positiv brystkreft i Norge. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk (8).

Av pasienter med tidlig brystkreft er ca. 60 pasienter/år aktuelle for neoadjuvant behandling og ca. 140 pasienter/år aktuelle for adjuvant behandling med pertuzumab og trastuzumab. Noen av pasientene som er aktuelle for adjuvant behandling har allerede fått neoadjuvant behandling. Det tilsvarer totalt ca. 240-300 pasienter per år.

Dagens behandling

Ved behandling av brystkreft skiller man mellom lokalisert sykdom (i bryst og evt. regionale lymfeknuter) og metastaserende sykdom. Ved lokalisert brystkreft er målsetningen alltid kurativ. Ved spredning finnes det i dag ikke kurativ behandling. Målet er da å lindre symptomer og å holde sykdommen under kontroll. Flere behandlingsmåter kombineres for å gi best mulig behandlingsresultat og for å gi den enkelte pasient muligheter for å bevare brystet, f.eks. kirurgi, cellegift/kjemoterapi, strålebehandling, hormonbehandling og målrettede legemidler. Svulstens størrelse og egenskaper, eventuell lymfeknutespredning og pasientens alder vil ha betydning for hvilken behandling som velges (6). I dette metodevarslet er det fokus på HER2-rettet behandling.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (8) angir retningslinjer for behandling av brystkreft i Norge. Den ble sist oppdatert i mai 2020. I handlingsprogrammet angis følgende behandling for pasienter med HER2-positiv brystkreft:

Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling), og gis primært til de som har inoperabel brystkreft for å krympe tumoren.

Pasienter med lokalavansert HER2-positiv brystkreft bør tilbys (neo)adjuvant behandling med 12 uker taksan (paklitaxel ukentlig eller docetaxel hver 3. uke) i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke. Ev. kan behandlingen først startes med EC90 x 4 (antracyklinholdig kjemoterapi med epirubicin og cyklofosamid). Grunnlaget er optimal skrumpning av store svulster før kirurgisk behandling. Pertuzumab/trastuzumab-behandlingen gis i totalt 12 mnd. uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke.

Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi og ev. strålebehandling, med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Lymfeknutenegative pasienter som har tumorstørrelse > 2 cm anbefales EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers behandling med taksan i kombinasjon med trastuzumab hver 3. uke etterfulgt av videre behandling med trastuzumab hver 3. uke til totalt 17 kurer. Hos lymfeknutenegative pasienter med tumorstørrelse ≤2 cm anbefales å utelate antracyklinholdig kjemoterapi. Pasienter med lymfeknutepositiv sykdom bør få pertuzumab i tillegg til trastuzumab.

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen.

Anbefalte regimer for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft er følgende:

Førstelinjebehandling: taksan + trastuzumab + pertuzumab

Andre-/tredjelinjebehandling: trastuzumabemtansin hver 3. uke.

Fjerdelinje (ev. tredjelinjje) -behandling:

- Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) (490) hver 28. dag.

- Non-pegylert liposomalt doxorubicin (491–493) hver 21. dag.

Virkningsmekanisme

Pertuzumab binder til subdomenet II og trastuzumab binder til subdomenet IV av HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) og hindrer dermed dimerisering av HER2 med andre HER-reseptorer. Viktige signalveier hemmes hvilket resulterer i henholdsvis cellevekststopp og hemming av HER2-medierte celleproliferasjonen og apoptose via antistoffmediert cellulær cytotoxiskitet (ADCC) (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Perjeta (pertuzumab) og Herceptin (trastuzumab) er indisert til behandling av brystkreft. For fullstendig omtale av godkjente indikasjoner se hhv. preparatomtalen for Perjeta (9) og preparatomtalen for Herceptin (10).

Mulig indikasjon	<u>Tidlig brystkreft</u> Til bruk i kombinasjon med kjemoterapi ved • neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium av brystkreft med høy risiko for tilbakefall • adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall <u>Metastatisk brystkreft</u> Til bruk i kombinasjon med docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, åpen klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med operabel eller lokalavansert/ inflammatorisk HER2-positiv brystkreft (stadium II til IIIC) med primærtumor > 2 cm eller lymfeknutepositive, N = 500	FDC med Pertuzumab og Trastuzumab sc + kjemoterapi	Pertuzumab iv + Trastuzumab iv + kjemoterapi	Ctrough (serum konsentrasjon) av pertuzumab resp. trastuzumab under syklus 7 (predose syklus 8); tpCR (Prosent av pasientene med total patologisk komplett respons); IDFS (invasive disease free survival)	FeDeRiCa NCT03493854 , Fase III	Data på Ctrough og tpCR foreligger. Resultat av iDFS-analysen er ikke ferdig.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder; med avgrensning på tidlig HER2-positiv brystkreft: ID2013_002 + ID2013_007; ID2015_023 og ID2017_107; med avgrensning på kun Herceptin: ID2013_021). - Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder; med avgrensning på kun Herceptin: ID2013_017). - Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2013_004 + ID2013_009 og ID2019_053).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 12).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. Pertuzumab + trastuzumab. [Oppdatert 1. juli 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pertuzumab-trastuzumab/>.

2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 25-28 May 2020. EMA. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting_en.pdf.
3. FDA. Prescribing information: Phesgo. Hentet fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf.
4. FDA. BLA (Biologics License Application) 761170 Approval: Phesgo. [Publisert 29. juni 2020]. Hentet fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/761170Orig1s000ltr.pdf
5. Kreftregisteret. Årsrapport for brystkreft 2018. [Publisert: 27.09.2019]. Hentet fra : <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-brystkreft.pdf>.
6. Oncolex. Brystkreft. Hentet fra: <http://oncolex.no/Bryst>.
7. early-stage breast cancer. National Cancer Institute (NCI), the U.S. government's principal agency for cancer research. Hentet fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje IS-2926. [Oppdatert: 15. mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Perjeta. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_no.pdf.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Herceptin. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_no.pdf.
11. Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer (eBC) at high risk of recurrence [nettdokument]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; [u.a.]. [oppdatert ; lest 12. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resub-smc2284/>.
12. Pertuzumab and trastuzumab (fixed-dose combination) in addition to chemotherapy for breast cancer. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24201. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/pertuzumab-and-trastuzumab-fixed-dose-combination-in-addition-to-chemotherapy-for-breast-cancer/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	LM074_20
Metodens tittel:	Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon (Perjeta og Herceptin, subkutan formulering) til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Roche Norge AS
Organisasjonsnummer:	935 925 525
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=roche&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0
Kontaktperson med kontaklinformasjon:	Even Stubberud even.stubberud@roche.com 97 72 73 23

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja/Nei
I så fall: Metoden omfatter en ny kombinasjon av to eksisterende virkestoffer. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA)
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse:
Godkjent indikasjon:
Forventet:
Tidlig brystkreft: Til bruk i kombinasjon med kjemoterapi ved • neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium av brystkreft med høy risiko for tilbakefall • adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Metastatisk brystkreft: Til bruk i kombinasjon med docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja/Nei

Hvis legemidlet er i bruk: Både pertuzumab og trastuzumab er i bruk i dag, men ikke formulert som subkutan kombinasjonsbehandling.

Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Trastuzumab siden 2000, pertuzumab IV i kombinasjon med trastuzumab IV siden 2015 (metastatisk brystkreft) og 2019 (tidlig brystkreft).

Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk: Nasjonalt

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

I så fall beskriv: trastuzumab og pertuzumab er anbefalt i NBCG sine retningslinjer for alle behandlingsformer som er godkjent av beslutterforum. Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon er en ny ko-administrasjonsform av de ovennevnte medikamentene, og vil dermed også være anbefalt i kliniske retningslinjer, men da i en annen og mer effektivisert og pasientvennlig administrasjonsform.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

I så fall hvilke(n):

Ja, for trastuzumab: AMGEN Europe B.V., Pfizer Europe MA EEIG og Samsung Bioepis NL B.V. i tillegg til Roche Registration GmbH.

Roche Registration GmbH er eneste leverandør av pertuzumab (IV)

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Metodeløp: Vi sendte i juli i år innspill til metodevarsel til Legemiddelverket og argumenterte da for direkte konkurranseutsetting (metodeløp A). Bakgrunnen for dette er:

- Subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab kan erstatte eksisterende behandlingsalternativ (Perjeta IV + trastuzumab IV) og er således i direkte konkurranse og aktuell for å inngå i anbefalingene fra Sykehusinnkjøp i det kommende onkologianbudet
- Indikasjonene har fått en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger flere metode-vurderinger
- Man har god kjennskap til virkningsmekanismene
- Tilsvarende sikkerhetsprofil og det finnes ikke dokumentert mereffekt

I etterkant av dette har vi gjennom dialog med Sykehusinnkjøp, og også gjennom Legemiddelverkets metodevarsel LM074_20, forstått at det er sannsynlig med en forenklet vurdering (metodeløp D, andre forenklinger), dette for å beregne behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved innføring av ny metode. Vi har forståelse for dette og det er viktig at det gjøres en velbegrunnet analyse og at det reelle kostnadsbildet reflekteres fullt ut.

Uavhengig av hva Bestillerforum faller ned på med tanke på metodeløp ber vi om at vurderingen prioriteres og ferdigstilles i god tid før fristen for det kommende onkologianbudet (LIS 2107). Vi antar at anbefalinger for bruk vil basere seg på laveste behandlingskostnad. Budsjettvirkninger ved innføring av metoden vil da være negative eller ikke-eksisterende.

Formulering: Vi ønsker kort å bemerke at det ikke fremgår tydelig av metodevarselet at Pertuzumab og trastuzumab i kombinasjon er en subkutan behandling, nærmere om dette under (øvrige kommentarer).

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

I så fall beskriv kortfattet: Ja

Pertuzumab (Perjeta): Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 420 mg. Kun som IV (infusjon)

Trastuzumab (Herceptin): Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, (150 mg (IV), 600mg (SC))

Øvrige kommentarer

Utover medikamentprisen vil subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab føre til besparelser på følgende områder:

1. Apotek-kostnader til administrasjon
2. Engangsutstyr og tilsetningsstoffer
3. Sykepleierkostnader for å sette kuren
4. Romarealkostnader for allerede fulle onkologiske poliklinikker

Utover dette vil man på noe lengre sikt, dersom man kunne forandre DRG-systemet dithen at administrasjon av fastlegen eller hjemmebehandling blir muliggjort, hvilket i en adjuvant setting er medisinsk formålstjenlig (mindre reising for pasienten, bedre involvering med fastlegen i oppfølging av pasienten, frigjøring av onkologressurser), kunne man videre ha spart midler på

5. Pasientreiser, mindre fatigue, høyere opplevd livskvalitet
6. To administrasjonskostnader for IV-infusjoner sammenlignet med administrasjonskostnader for en SC-injeksjon*
7. Ingen kostnader for IV infusjonsport (veneport) + kirurgisk installasjon
8. Dosetilberedningstid (IV-dosering avhenger av pasientens vekt, subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab er gitt som fast dose)
9. Stoltid og total tid brukt på sykehus

På sikt, med planlagt EMA-godkjenning om 2-3 år, tar en sikte på hjemmeadministrering av subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab, noe som ytterligere vil kunne avlaste infusjonskapasiteten ved norske sykehus. Dette vil gi ytterligere besparelser for pasientreiser, men vil også være fordelaktig for pasienter som mottar kurativ behandling da jevnlig sykehusbesøk kan unngås. Per i dag er ikke dette et alternativ da vi ikke innehar de sikkerhetsdata vi vil trenge for å synliggjøre at dette er et trygt alternativ, men studier er pågående.

Som beskrevet over antar vi at subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab vil sammenliknes mot eksisterende behandling og at Sykehusinnkjøp vil skrive anbefalinger basert på alternativet som gir lavest behandlingskostnader.

Vi har ambisjoner om å være konkurransedyktige på behandlingskostnader vs. dagens behandling og understreker igjen ønsket om en prioritert og effektiv vurdering fra Legemiddelverket.

*I onkologianbudet opereres det i dag med beregnede infusjonskostnader og administrasjonskostnader. Per i dag finnes det tre aktuelle kombinasjoner av pertuzumab og

trastuzumab det er relevant å sammenligne i anbud: Pertuzumab i kombinasjon med Herceptin IV, Herceptin SC eller Trazimera IV. For de tre eksisterende kombinasjonene finnes det etablerte beregnede infusjonskostnader og administrasjonskostnader. Ved innføring av subkutan kombinasjon av pertuzumab og trastuzumab vil det finnes fire alternativer. Det er viktig at merkostnaden ved to IV-behandlinger vs. en IV-behandling beregnes.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Ved behov hos Legemiddelverket.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet: Ikke relevant

Oslo, 10. september 2020

Roche Norge AS

Even Stubberud

Market Access, Pricing and Tender Manager

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_064

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (14.08.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden NEI ☐

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

Ny fast kombinasjon med ny ATC-kode, plasseres hos RHF

Saksnummer 161-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_065 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Fedratinib er en Janus kinase (JAK)-2-hemmer.
- Administreres oralt.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Metoden har MT i USA, og er til vurdering i EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Dagens behandling: Allogen stamcelletransplantasjon er eneste kurative og livsforlengende behandlingen for primær myelofibrose og tilbys de som tåler en slik behandling. Der slik behandling ikke er mulig er behandlingen symptomrettet og palliativ.
- Det foreligger data fra en dobbelt blind og randomisert fase III-studie. To åpne fase III-studier, som begge har Spleen volume response rate som hovedutfallsmål, rekrutter fortsatt pasienter og estimeres ferdige i 2025.
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

- Medikamentet er enda ikke i bruk i klinisk praksis i Norge. Har litt kunnskap basert på studier og oversikter publisert.
- Det er behov for flere behandlingsmuligheter for aktuelle pasientgruppe.
- Ruxolitinib er tilgjengelig i Norge for samme indikasjon.
- Pris og tilgjengelighet for legemiddel bør vurderes nøye. Moderat viktighet av rask vurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Fedratinib er kjent fra møter, antas å være aktuelt til få pasienter.
- Både ruxolitinib og baricitinib er gode alternativer til steroider på mange immunologiske sykdommer, men på nåværende tidspunkt til en høy pris sammenlignet med steroider.
- Støtter at det gjennomføres en forenklet metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.
Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), <i>post polycytemia vera</i> MF eller <i>post essensiell trombocytose</i> MF			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har godkjent MT i USA av US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagområde
ATC-kode: L01XE Virkestoffnavn: Fedratinib Legemiddelform: Kapsel, hard MT-søker/innehaver: Celgene (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blodsykdommer
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

De myeloproliferative sykdommene *polycytemia vera*, *essensiell trombocytose* og *primær myelofibrose* er klonale og oppstår i en pluripotent hematopoietisk stamcelle (morcelle), dette medfører en uregulert økning i antall røde- og hvite blodceller samt økt blodplatetall, alene eller i kombinasjon. Hos ca. 50 % av pasientene finner man en mutasjon i JAK2-genet som fører til at morcellen blir overaktiv. Transformasjon til akutt myelogen leukemi kan også oppstå. Det er i tillegg en økt forekomst av tromboemboliske tilstander blant pasienter med myeloproliferative sykdommer. (8).

Typiske symptomer på MF skyldes nedsatt beinmargsfunksjon og kan vises ved tungpust, tretthet og slapphet grunnet anemi, blødningstendenser forårsaket færre blodplater, færre hvite blodlegemer som gir økt risiko for infeksjoner og eventuelt smerter i skjelett (3,7).

MF er en sjelden tilstand og ulike typer av myelofibrose rammer mellom 0,4 – 1,4 per 100 000 personer per år. Det er flest menn som blir rammet, med en fordeling på mann:kvinne 1,5:1. Medianalder ved diagnosetidspunkt er 65 år og ca. 20 % er under 55 år ved diagnosetidspunkt (3).

Dagens behandling

Allogen stamcelletransplantasjon er eneste kurative og livsforlengende behandlingen for primær myelofibrose og tilbys de som tåler en slik behandling. Der slik behandling ikke er mulig er behandlingen symptomrettet og palliativ. Hydroksyurea og interferon-alfa er førstevalg hos eldre pasienter, og interferon-alfa anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon. I henhold til nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer er Jakavi et alternativ hvis hydroksyurea og interferon-alfa ikke gir tilstrekkelig nytte (3,4).

Virkningsmekanisme	Fedratinib er en småcellet adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av Janus kinase (JAK)-2 (6).
	Fedratinib administreres oralt.
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Til behandling av primær myelofibrose (MF), <i>post polycytemia vera</i> MF eller <i>post essensiell trombocytose</i> MF.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
	Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år. MF klassifisert som høyrisiko eller risikonivå 2 (IPPS). ECOG under eller lik 2. Forstørret milt. (N=289)	SAR302503 – 400 mg SAR302503 – 500 mg Oralt – en gang daglig x 28	Placebo Placebo Oralt – en gang daglig x 28	RR	NCT01437787 (EFC12153 U1111-1121-7170) Fase 3 – Dobbel masket RCT	Ferdig. Data forelå i 2014
Pasienter over 18 år. Klassifisert som høyrisiko eller risikonivå 2 (DIPPS). Tidligere mottatt behandling med ruxolitinib. ECOG under eller lik 2 (N=192)	Fedratinib 400mg/per dag	Best Available Therapy (BAT)	Spleen volume response rate (RR)	NCT03952039 (FEDR-MF-002 U1111-1223-2962) Fase 3 – Åpen RCT	Rekrutterer. Estimert avsluttet Mai 2025.
Pasienter over 18 år. Klassifisert som høyrisiko eller risikonivå 2 (DIPPS). Tidligere mottatt behandling med ruxolitinib. ECOG under eller lik 2 (N=110)	Fedratinib 400mg/per dag	Ingen	Spleen volume response rate (RR)	NCT03755518 (FEDR-MF-001 U1111-1223-2862) Fase 3 – Åpen enarmet	Rekrutterer. Estimert avsluttet November 2025.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Nye Metoder: ID2013 033 Ruxolitinib (Jakavi) - Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose ID2016 097 Pacritinib (Enpaxio) - Behandling av pasienter med myelofibrose ID2018 037 Pacritinib (Ejpevy) - Indikasjon II - Behandling av pasienter med myelofibrose med splenomegali og trombocytopeni
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering (5)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 6)

4. Referanser

- (1) Fedratinib (08.06.2020) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 26.06.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fedratinib/>
- (2) FDA approves fedratinib for myelofibrosis (16.08.2019) US Food and Drug Administration, FDA, Hentet 26.06.2020, fra <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fedratinib-myelofibrosis>
- (3) Norsk elektronisk legehåndbok, NEL. Hentet 30.06.2020, fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelofibrose/>
- (4) Helsedirektoratet, [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). Hentet 30.06.2020.
- (5) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 26.06.2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10406/documents/draft-scope-post-referral>
- (6) Fedratinib for Myelofibrosis (06.2018) Newcastle upon Tyne, NIHR Innovation Observatory, Hentet 30.06.2020, fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/fedratinib-for-myelofibrosis/>
- (7) Myelofibrose (oppdatert 27.08.2018), Norsk helseinformatikk. Hentet 05.08.2020, fra <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelofibrose/>
- (8) T4.3 Myeloproliferative sykdommer (oppdatert 02.02.2018), Norsk legemiddelhåndbok. Hentet 05.08.2020, fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.3>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_065: <i>Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytomia vera MF eller post essensiell trombocytose MF</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Litt kunnskap basert på studier og oversikter publisert
Er det klinisk behov for metoden?	Det er behov for flere behandlingsmuligheter for aktuelle pasientgruppe
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Liten eller ingen erfaring, medikamentet er enda ikke i bruk i klinisk praksis i Norge
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Moderat viktighet av rask vurdering
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker hvor mange studier som foreligger, må undersøkes nærmere
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ruxolitinib er tilgjengelig i Norge for samme indikasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Pris og tilgjengelighet for legemiddel bør vurderes nøye

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Håkon Reikvam	Overlege	Seksjon for blodsjukdommar, Helse Bergen

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_ 065 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Støtter at det gjennomføres en forenklet metodevurdering. Fedratinib er kjent fra møter, antas å være aktuelt til få pasienter. Både ruxolitinib og baricitinib er gode alternativer til steroider på mange immunologiske sykdommer, men pt til en høy pris sammenlignet med steroider.

Avsender av faglig innspill:

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

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_065

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 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff

Saksnummer 162-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_066 Ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (MS) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse og ny formulering.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Ofatumumab er et humanisert anti-CD20 monoklonalt antistoff.
- Administreres ved injeksjon.
- Multippel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende og nevrodegenerativ sykdom i sentralnervesystemet.
- Anslått at 11 000 personer i Norge har MS. 6000-7000 pasienter behandles med sykdomsmodifiserende behandling.
- Identifisert to fase III studier. Estimert ferdig juni 2020, men resultater er ikke publisert.
- Metoden er under vurdering i England (NICE).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og preparatet skiller seg fra andre preparater ved at det er tilgjengelig for subcutan injeksjon. Viktig å etablere en konkurranse om humaniserte anti-CD20 preparater. Det finnes allerede et humanisert anti-CD20 preparat som er godkjent mot MS, men som ikke er akseptert av Beslutningsforum pga. pris. Dette preparatet vil kunne introdusere en priskonkurranse som kan føre til at metoden blir tilgjengelig. Det forventes mindre legemiddelreaksjoner ved bruk av humaniserte immunmodulerende preparater, som ut fra en rent faglig betraktning derfor bør foretrekkes foran rituximab. Metodevurdering imøtesees derfor, men kunnskapsgrunnlaget synes å være begrenset.

Ang. kunnskapsgrunnlag: Det finnes en placebokontrollert studie fra 2018 som viser doseavhengig effekt på antall nye lesjoner. Sammenligninger med markedsførte alternativer (rituximab og ocrelizumab) foreligger ikke.

Rituximab er en ikke-humanisert behandling. Ocrelizumab er et humanisert medikament som bør være tilgjengelig for utvalgte pasienter som ikke kan bruke rituximab. Ofatumumab er et anti-CD20 preparat og virkning må forventes å være omtrent som for rituximab og ocrelizumab.

NYE METODER

Ofatumumab er tidligere markedsført mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL) under navnet Azerra, men har ikke vært brukt hos oss pga. høy pris. Det ser ut til at produsenten Novartis har trukket preparatet fra markedet i hele verden unntatt USA, og nå ønsker å relansere det i ny formulering mot MS, sannsynligvis til en betydelig høyere pris. Det vil skape konkurranse med det markedsførte preparatet ocrelizumab, som vi ideelt burde hatt tilgjengelig for MS-pasienter der rituximab ikke kan anvendes.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (MS)			
1.1 Oppsummering			
Metoden er en ny formulering og ny indikasjon for et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). (1)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA Virkestoffnavn: Ofatumumab Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte/penn MT-søker/innehaver: Novartis (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende og neurodegenerativ sykdom i sentralnervesystemet (CNS), dvs. hjernen og ryggmargen, og fører til et økende tap av fysisk og kognitiv funksjon (2). Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid. Gjennomsnittlig debutalder for MS-pasienter er 30 år og sykdommen observeres hyppigere hos kvinner enn hos menn (2). 80–85 % har primært et remitterende forløp (RRMS); dette innebærer perioder med relativt akutte forverringer, angrep, som blir fulgt av delvis eller full tilbakegang av symptomene i løpet av 4–8 uker. Hos ca. 30 % av disse har sykdommen et relativt benignt forløp. Gunstige prognostiske faktorer er sensoriske debutsymptomer og lange intervaller mellom akutte forverringer. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 10-15 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp (2). Multipel sklerose kan gi mange ulike neurologiske symptomer som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet. De vanligste symptomene er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksualfunksjonsforstyrrelser, nevralfagiforme smerter og andre sensibilitetsforstyrrelser. Sykdommen forårsaker ofte en uttalt fatigue og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker (2). Det er anslått at om lag 11 000 personer i Norge har MS, og mellom 6000 – 7000 pasienter behandles med sykdomsmodifiserende behandling (3).

Dagens behandling

Behandling av pasienter med MS krever nær oppfølging med kontinuitet og tverrfaglige tiltak. Det finnes ingen kurativ behandling. Behandling av MS skilles hovedsakelig mellom immunmodulerende behandling og symptomatisk behandling. Innenfor gruppen av immunmodulerende behandling er medikamentell behandling skilt på anfallsbehandling og forebyggende immunmodulerende behandling (2). Bare pasienter med remitterende MS kan ha nytte av immunmodulerende behandling. Under medikamentell anfallsbehandling kan det gis glukokortikoider ved akutt forverring for raskere tilbakegang av symptomene, raskere reduksjon i betennelsesreaksjonen og reduksjon/opphør av lekkasje gjennom blod-hjerne-barrieren (2). Forebyggende immunmodulerende behandling skal vurderes hos alle pasienter med sykdomsaktivitet, og valg av medikamentell behandling vil være avhengig av hyppigheten på angrepene hos pasienten og alvorligheten av sykdommen. Alternativer innfor medikamentell forebyggende immunmodulerende behandlinger er; interferon beta, glatirameracetat, alemtuzumab (Lemtrada), cladrinine (Mavenclad), dimethyl fumarate (Tecfidera), glatiramer acetate (Copemyl/Copaxone), siponimod (Meyzent), teriflunomide (Aubagio). Virkestoffet rituximab kan brukes til behandling av RRMS, utenfor den godkjente indikasjonen for virkestoffet (5). Fingolimod og natalizumab er tidligere tatt i bruk i Norge, men er ikke aktuelle behandlingsalternativer for oppstart hos nye pasienter (4).

Virkningsmekanisme

Ofatumumab er et humanisert anti-CD20 monoklonalt antistoff som søkes brukt til behandling av pasienter med ulike former for multipel sklerose. Behandlingen er rettet mot CD-20-molekylet som uttrykkes på celler i B-cellelinjen fra pre-B-cellen til det tidlige plasmablaststadiet. Graden og varigheten av påvirkningen på B-celler er avhengig av dose, behandlingsintervall og behandlingsvarighet. Ofatumumab administreres ved injeksjon.

Tidligere godkjent indikasjon

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Mulig indikasjon

Til behandling av relapserende former for multipel sklerose (MS) hos voksne med aktiv sykdom

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)

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 mellom 18-55 år med relapserende multippel sklerose (n=927)	Ofatumumab 20 mg subkutan injeksjon hver fjerde uke, og oral placebo en gang daglig (n=465)	Teriflunomide 14 mg oralt en gang daglig og placebo subkutan injeksjon hver fjerde uke (n=462)	Annualized relapse rate (ARR), 3-month confirmed disability worsening (CDW), 6 month CDP, 6-month confirmed disability improvement (CDI)	NCT02792218 ASCLEPIOS I Fase III	Juni 2020
Voksne pasienter mellom 18-55 år med relapserende multippel sklerose (n=955)	Ofatumumab 20 mg subkutan injeksjon hver fjerde uke og oral placebo en gang daglig (n=474)	Teriflunomide 14 mg oralt en gang daglig og placebo subkutan injeksjon hver fjerde uke (n=481)	Annualized relapse rate (ARR), 3-month confirmed disability worsening (CDW), 6 month CDP, 6-month confirmed disability improvement (CDI)	NCT02792231 ASCLEPIOS II Fase III	Juni 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det finnes flere metodevurderinger for samme virkestoff, men for en annen indikasjon ID2013_032 og ID2015_034. - Det foreligger en fullstendig metodevurdering innenfor sykdomsområdet (ID2018_004), det foreligger også flere hurtige metodevurderinger innenfor samme sykdomsområde (bla. ID2015_059).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i England (NICE).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Specialist pharmacy services (hentet 14.07.20) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ofatumumab/>
2. Legemiddelhåndboka (hentet 14.07.20) https://www.legemiddelhandboka.no/T6.5.1/Multippel_sklerose
3. Norsk multippel sklerose register og biobank – Årsrapport 2018 (hentet 14.07.20)
https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/21_arsrapport_2018_norsk_ms_register_biobank.pdf
4. Nye metoder (hentet 14.07.2020) <https://nyemetoder.no/metoder/fingolimod-gilenya>
5. Beslutningsforum for nye metoder 18.11.2019 (hentet 14.07.20)
<https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
6. The National Horizon Scanning Centre (hentet 14.07.20) <http://www.io.nihr.ac.uk/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
17.09.2020	Oppdatert bestillingsanbefaling

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_066 Ofatumumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (MS).	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kjennskap til behandling av MS-pasienter gjennom 30 år
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, a) preparatet skiller seg fra andre preparater ved at et er tilgjengelig for subcutan injeksjon. b) Viktig for å etablere konkurranse om humaniserte anti-CD20 preparater, se under andre forhold.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Noe begrenset behandlererfaring men godt orientert om preparatvalg.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi har allerede et humanisert anti-CD20 preparat som er godkjent mot MS, men som ikke er akseptert av Beslutningsforum pga pris. Dette preparatet vil kunne introdusere en priskonkurranse som kan føre til at metoden blir tilgjengelig. Det forventes mindre legemiddelreaksjoner ved bruk av humaniserte immunmodulerende preparater, som ut fra en rent faglig betraktning derfor bør foretrekkes foran rituximab. Metodevurdering imøteses derfor, men kunnskapsgrunnlaget synes å være begrenset, se nedenfor.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Metodevarslet beskriver to fase III-studier som sammenligner ofatumumab med et annet MS-preparat, teriflunomid, men som ikke synes å være publisert? Det finnes en placebokontrollert studie fra 2018 som viser doseavhengig effekt på antall nye lesjoner.

	Sammenligninger med markedsførte alternativer (rituximab og ocrelizumab) foreligger ikke.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Rituximab er en ikke-humanisert, rimelig behandling som nå benyttes i stor skala. Ocrelizumab er et humanisert medikament som bør være tilgjengelig for utvalgte pasienter som ikke kan bruke rituximab, men som dessverre er avslått av Beslutningsforum. Innen hematologi finnes det humaniserte anti-CD20 preparatet obinutuzumab/ Gazyvaro som kan være et alternativ, men som p.t. ikke er brukt innen nevrologi.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ofatumumab er et anti-CD20 preparat og virkning må forventes å være omtrent som for rituximab og ocrelizumab. Ofatumumab er tidligere markedsført mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL) under navnet Azerra, men har ikke vært brukt hos oss pga høy pris (informasjon fra avd.sjef Hjorth-Hansen). Det ser ut til at produsenten Novartis har trukket preparatet fra markedet i hele verden unntatt USA, og nå ønsker å relansere det i ny formulering mot MS, sannsynligvis til en betydelig høyere pris. Etter mitt skjønn en uetisk handling, men i dette tilfellet likevel viktig fordi det skaper konkurranse med det markedsførte preparatet ocrelizumab, som vi ideelt burde hatt tilgjengelig for MS-pasienter der rituximab ikke kan anvendes.
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir Bråthen	Klinikkssjef, Nevrolikken Spesialist i nevrologi	St.Olavs hospital

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

SLV sin anbefaling om forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_066

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Børge Myrlund Larsen
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Saksnummer 163-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_067 Tucatinib i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft (inkludert pasienter med hjernemetastaser) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har hatt MT i USA siden april 2020.
- Administreres peroralt (tablett, filmdrasjert).
- Mulig indikasjon: Tucatinib, i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin, er indisert til voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, inkludert pasienter med hjernemetastaser, som har mottatt tidligere HER2-rettet behandling.
- I 2018 ble 3568 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge og det ble rapportert at 13% av brystkrefttilfellene var HER2-positive. Om lag 100 pasienter har HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft og har tidligere fått behandling ifølge kliniske eksperter.
- Identifisert en dobbelt-blindet fase III-studie estimert fullført april 2024 og en dobbelt-blindet/åpen fase II-studie hvor det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft fra 14.08.2020 kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tucatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, inkludert pasienter med hjernemetastaser

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelvrået (EMA). Metoden har MT i USA siden april 2020 [1].

1.2 Kort om metoden ATC-kode: L01 Virkestoffnavn: tucatinib Handelsnavn: NA Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Seattle Genetics [2]	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	1.4 Finansieringsansvar ☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.5 Fagområde Kreftsykdommer; brystkreft
1.6 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

Folkhelseinstituttet 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 [nyemetoder.no](https://www.fhi.no/mednytt). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslar og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. I 2018 ble 3 568 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge [3]. Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Human epidermal vekstfaktorreseptor-2 (HER2) og hormonreseptorer (HR) for østrogen og progesteron er naturlig til stede, men ved brystkreft kan antallet være økt. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes derfor for økt antall av HER2 og HR på kreftcellene, og behandlingsvalg gjøres bl.a. ut fra disse biomarkørene. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk.

I 2018 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene i Norge var HER2-positive [3], som tilsvarer omtrent 470 pasienter hvert år i Norge. Om lag 100 pasienter har HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft og har tidligere fått behandling ifølge kliniske eksperter [5].

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i mai 2020 [4]. Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig å forlenge overlevelsen. Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha økt overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Behandlingsanbefalinger for HER2-positive pasienter:

- 1. linjebehandling: primært bør taxan + trastuzumab + pertuzumab (420 mg etter loading dose 840 mg) benyttes hver 3. uke. Alternative behandlingsregimer: paclitaxel + trastuzumab, docetaxel + trastuzumab, eller vinorelbine + trastuzumab.
- 2. linje/3. linjebehandling: primært bør det vurderes å benytte T-DM1 (3.6 mg/kg) hver 3. uke. I møte i Beslutningsforum for nye metoder 15.08.2017 ble det besluttet at Trastuzumab emtansin (Kadcyla) kan innføres til behandling for pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling. Alternative behandlingsregimer: trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i første linje, lapatinib + kapecitabin, trastuzumab + kapecitabin, eller trastuzumab + lapatinib
- 4. (evt. 3.) linjebehandling: PLD eller non-pegylert liposomalt doxorubicin.

Virkningsmekanisme

Oral tyrosine kinase inhibitor selective for HER2 (ERBB-2 receptor) – prevents activation of ERBB-2 signal transduction pathways, and results in the growth inhibition and death of HER2/ERBB-2-expressing tumour cells [2].

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Tucatinib, i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin, er indisert til voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft, inkludert pasienter med hjernemetastaser, som har mottatt tidligere HER2-rettet behandling

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier; både RCT (randomisert kontrollert) og åpne fase I-studier. De åpne fase I-studiene er ikke beskrevet under.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med HER2-positiv brystkreft, tidligere behandlet med taxan + trastuzumab (N=460)	Tucatinib + T-DM1 (Kadcyla)	Placebo + T-DM1 (Kadcyla)	<u>Primært:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøvere <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), totalrespons (ORR), sikkerhet, PFS vurdert av IRC, ++	NCT03975647 Dobbel-blindet fase III-studie	Rekruttering pågår. Estimert fullføringsdato er april 2024.
Voksne pasienter (≥18 år) med HER2-positiv brystkreft, tidligere behandlet med trastuzumab, pertuzumab og trastuzumabemtansin (N=612)	Tucatinib + trastuzumab + kapecitabin	Placebo + trastuzumab + kapecitabin	<u>Primært:</u> PFS vurdert av IRC <u>Sekundære:</u> OS, ORR, varighet av respons, helserelatert livskvalitet, sikkerhet, ++	NCT02614794 Dobbel-blindet/åpen fase II-studie (del 2 av studien er åpen)	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger 23 registreringer på legemidler for behandling av brystkreft i Nye Metoder. 5 av de gjelder HER2-positiv brystkreft, men med et annet virkestoff (se Nye Metoder ID2017_034 , ID2013_002 , ID_2013_007 , ID2015_023 , ID2017_107 , ID2013_004 , ID2013_009).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel [2].

4. Referanser

- [1] Drug Approval Package: TUKYSA. FDA. [oppdatert 18 mai 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213411Orig1s000TOC.cfm
- [2] Tucatinib. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 20 april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tucatinib/>
- [3] Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018. [oppdatert i oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- [4] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 22 mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>
- [5] Hurtig metodevurdering Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Statens legemiddelverk. [publisert 18 august 2014]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/trastuzumabemtansine_Hurtig%20metodevurdering.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_067

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (14.08.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff i kombinasjon med andre kreftlegemidler

Saksnummer 164-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_068 Eladocagene exuparvovec til behandling av aromatisk L-aminosyre dekarboksylasemangel (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Aromatisk L- aminosyre dekarboksylasemangel (AADC-mangel) er en sjelden, alvorlig, recessivt arvelig sykdom som påvirker nervesystemet.
- Diagnosen bekreftes ved genetisk testing.
- Eladocagene exuparvovec er en type genterapi som er rettet mot den underliggende årsaken til sykdommen.
- Legemidlet injiseres via en kirurgisk prosedyre inn i putamen i hjernen.
- Sykdommen forekommer hos mindre enn 1 person per million innbygger i EU og er hyppigere i visse deler av den asiatiske populasjonen, spesielt Taiwan og Japan. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Finnes ingen tilfredsstillende behandling for AADC-mangel i dag.
- Identifisert en fase I/II studie og en fase II studie. Begge estimert ferdig desember 2020.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Per nå er det en mulighet for behandling uten dette medikamentet, vurdere derfor avvente metodevurdering? Usikker på om det foreligger tilstrekkelig kunnskap og kvalitet på data. Etablerte alternativer som er tilgjengelig: Foreløpig behandling via Rikshosp – Great Ormonds Street (Manju) – operasjon i Polen ved Krystof Bankiewicz.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Mulig klinisk behov for metoden, ingen kjent behandling. Tipser om å kontakte dr. Yngve Blixrud ved Rikshospitalet.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Eladocagene exuparvovec til behandling av aromatisk L-aminosyre dekarboksylasemangel			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: N07 Virkestoffnavn: Eladocagene exuparvovec Handelsnavn: NA Legemiddelform: Infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: PTC Therapeutics International Limited	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☒ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:	
		☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (aromatisk L-aminosyre dekarboksylasemangel, AADC-mangel) er en meget sjelden, alvorlig, recessivt arvelig sykdom som påvirker nervesystemet. Tilstanden skyldes en mutasjon i genet dopa dekarboksylase (DDC) som koder for enzymet AADC. Dette fører til mangel på enzymet AADC som er nødvendig for å produsere visse type stoffer, inkluderende dopamin og serotonin. Dopamin og serotonin er såkalte nevrotransmittere (signalstoff) som er viktig for kommunikasjon mellom nerveceller både i sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg) og i det perifere nervesystemet. Symptomer på AADC-mangel presenterer seg i det første leveåret og er relatert til den svekkede produksjonen av serotonin og dopamin. Typiske symptomer inkluderer utviklingsforsinkelser, atferdsproblemer, stivhet, muskelslapphet (hypotoni), spasmer og unormale bevegelser, svelgevansker, unormale øyebevegelser og dårlig søvn. AADC-mangel er en langvarig svekkende og livstruende tilstand fordi den kan føre til multipl organsvikt. Diagnosen stilles basert på en rekke laboratorietester, hvor substanser relatert til dopamin/serotonin, eller aktivitet til AADC-enzymet måles. Diagnosen bekreftes ved genetisk testing (2,3).

AADC-mangel er en meget sjelden tilstand som forekommer hos mindre enn 1 person per million innbygger i EU (1,2). Tilstanden forekommer hyppigere i visse deler av den asiatiske populasjonen, spesielt i Taiwan og Japan (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men sannsynligvis svært få pasienter.

Dagens behandling

Det finnes ingen tilfredsstillende behandling for pasienter med AADC-mangel i dag. Pasienter blir i hovedsak gitt støttebehandling for å håndtere symptomer knyttet til tilstanden. For pasienter med en viss egenproduksjon av AADC, avhengig av den eksakte endringen i DCC-genet, er målet å optimalisere tilgjengeligheten av nevrotransmittere. Aktuelle medisiner inkluderer dopamin reseptoragonister, monoaminoksidase-hemmere, og pyridoksin (2,5).

Virkningsmekanisme

Eladocagene exuparvovec er en type genterapi som er rettet mot den underliggende årsaken til sykdommen. Medisinen består av et virus som inneholder en funksjonell versjon av genet som koder for enzymet AADC. Når dette gis til pasienten, forventes det at viruset vil bære det funksjonelle genet inn i nerveceller, slik at det kan produsere det manglende AADC enzymet. Målet med behandlingen er å øke produksjonen av AADC som igjen vil øke produksjonen av viktige nevrotransmittere som dopamin og serotonin, og dermed kunne bedre symptomer forårsaket av AADC-mangel (1,4).

Eladocagene exuparvovec skal injiseres via en kirurgisk prosedyre inn i putamen i hjernen (4).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [Enarmet, åpen studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 2 år eller med en hodeomkrets stor nok for operasjon, diagnostisert med AADC-mangel. (n=10)	Eladocagene exuparvovec (AAV2-hAADC)	Ingen	12 måneder: Deteksjon av metabolitter av nevrotransmittere (HVA eller 5-HIAA) i cerebrospinalvæsken (høyere enn ved baseline) Forbedring i funksjonsscore (motorisk evne og utvikling) (PDMS-II) med > 10 poeng	NCT01395641 Fase I/II	Estimert fullført desember 2020.
Barn over 2 år eller med en hodeomkrets stor nok for operasjon, og under 6 år, diagnostisert med AADC-mangel. (n=10)	Eladocagene exuparvovec (AAV2-hAADC)	Ingen	13 måneder: Deteksjon av metabolitter av nevrotransmittere (HVA eller 5-HIAA) i cerebrospinalvæsken (høyere enn ved baseline) Forbedring i funksjonsscore (motorisk evne og utvikling) (PDMS-II) med > 10 poeng	NCT02926066 Fase II	Estimert fullført desember 2020.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Flere genterapimetoder er identifisert i systemet Nye Metoder, men med andre indikasjoner (eksempel ferdigstilt metodevurdering se Nye Metoder ID2016 057).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,4).

4. Referanser

1. Eladocagene exuparvovec. Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 24. juni 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eladocagene-exuparvovec/>
2. EMA. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161786>
3. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Genetic and Rare Diseases Information Center, National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services [oppdatert juli 2017]. Tilgjengelig fra <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/770/aromatic-l-amino-acid-decarboxylase-deficiency>
4. Eladocagene exuparvovec for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. NIHR Innovation Observatory [oppdatert mars 2020]. Tilgjengelig fra http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/04/13410-TSID_10313-Eladocagene-Exuparvo-for-AADC-V1.0-MARCH-2020_NON-CONF.pdf
5. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann G, Assmann B, Blau N, Garcia-Carzola A, Artuch R, Pons R, Pearson TS, Leuzzi V, Mastrangelo M, Pearl PL, Lee WT, Kurian MA, Heales S, Flint L, Verbeek M, Willemsen M, and Opladen T. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017; 12:12: <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-016-0522-z?site=ojrd.biomedcentral.com>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_068: Eladocagene exuparvovec til behandling av AADC-mangel	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	1 pas har fått beh med tilsvarende medikament, en venter på beh
Er det klinisk behov for metoden?	Avhenger av tilgang på alternativer
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Følger 2 av 3 pasienter i Norge med aktuell tilstand
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi har foreløpig en mulighet til behandling uten dette medikamentet. Avvente?
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker på dette/kvaliteten på data som finnes
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Foreløpig behandling via Rikshosp – Great Ormonds Street (Manju) – operasjon i Polen ved Krystof Bankiewicz
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Vår eneste pas er nyoperert, vet ikke hvordan forløpet blir

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Silja T.Griffiths	Overlege, seksjon for barnenevrologi	Barne og Ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering kan avventes.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_068 Eladocagene exuparvovec til behandling av aromatisk L-aminosyre dekarboksylasemangel.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Muligens, ingen kjent behandling
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Spørsmål kan legges fram for dr Yngve Blixrud ved Rikshospitalet
Generell tilbakemelding fra kliniker	Avdelingen har ikke faglig bakgrunn for å uttale seg. Henvises til uttalelse fra OUS.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Espen Lien	Overlege	Barneklubben, St Olavs hospital

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_068

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:

Orphan drug

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Til behandling av sjelden sykdom

Saksnummer 165-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_069 Obetikolsyre til behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) kjennetegnes av opphopning av fett i leveren som ikke skyldes alkohol. Dette gir vanligvis ikke kliniske symptomer og de fleste pasienter har stabil leverfunksjon og normale leveutsikter, men omtrent 20% utvikler betennelse i leveren, såkalt ikke-alkoholisk fettleverbetennelse (NASH).
- Ikke alkoholisk fettleverbetennelse (NASH) er en viktig årsak til levertransplantasjoner.
- Identifisert to fase III studier. Estimert ferdig i 2022.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Obetikolsyre til behandling av ikkje-alkoholisk steatohepatitt			
1.1 Oppsummering			
Metoden omhandlar eit kjent virkestoff, men er eit nytt produkt med ny indikasjon. Metoden har foreløpig ikkje marknadsføringsløyve (MT) i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) .			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: A05AA04 Virkestoffnamn: Obetikolsyre Handelsnamn: Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehavar: Intercept Pharma International Ltd.	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Anna:	☒ Specialisthelsetenesta ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Mage- og tarmssjukdommar
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselement for ei metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenkla vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvensar ☒ Sikkerheit relativ til komparator ☐ Etske vurderingar ☒ Kostnadar / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvensar ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Anna 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](#).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Ikkje-alkoholisk feittleversjukdom (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) er kjenneteikna av overdriven opphoping av feitt i levera som ikkje skuldast alkohol. Sjukdommen gir vanlegvis ingen kliniske symptom og dei fleste pasientane har stabil leverfunksjon og normale leveutsikter, men om lag 20 % utviklar betennelse i levera, såkalla ikkje-alkoholisk feittleverbetennelse (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH). Når NAFLD utviklar seg til NASH kan sjukdommen etter kvart føre til danning av bindevev i levera (fibrose) og såkalla skrumplever (levercirrhose) med leversvikt (1). Ikkje-alkoholisk feittleversjukdom er den vanlegaste kroniske leversjukdommen i den vestlege verda (1). Førekomsten aukar med alderen og er stigande. Sjukdommen er særleg vanleg ved type 2 diabetes og fedme. NASH er ein viktig årsak til levertransplantasjonar (1). I USA er prevalensen av NAFLD estimert til mellom 25 og 45 % og av NASH om lag 5 % (1-3). Prevalensen i Noreg er truleg lågare; i Sverige har ein estimert prevalensen av NAFLD til om lag 15 % (4). I Noreg er livstidsinsidensen av skrumplever 1 – 1,5 % og ein reknar at om lag 10 % av tilfella skuldast NAFLD (5).

Dagens behandling

Behandling av NAFLD inkluderer livsstilsendingar kor vektreduksjon er sentralt (1). Det er også anbefalt å avgrense inntak av alkohol og drikker som inneheld fruktose. Ingen legemiddel har i dag godkjend indikasjon for behandling av NAFLD/NASH Noreg, men mellom anna vitamin E, pioglitazon og pentoksyfyllin kan vere aktuelle. Målet med behandlinga er å stanse utvikling av betennelse og fibrose, og medikamentell behandling er berre anbefalt ved påvist NASH og fibrose (1).

Verknadsmekanisme	Obetikolsyre er ein selektiv og potent agonist for farnesoid X-reseptoren (FXR), ein nukleær reseptor som blir uttrykt i høge nivå i lever og tarm. Denne reseptoren regulerer gen involverte i kontroll av m.a. gallesyresyntese og transport, feittmetabolisme og glukosehomeostase og FXR-aktivering reduserer konsentrasjonane av gallesyrer i levercellene (6).
Tidligare godkjent indikasjon	Obetikolsyre er marknadsført til behandling av primær biliær kolangitt; enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos vaksne med utilstrekkeleg respons på UDCA, eller som monoterapi hos vaksne som ikkje tåler UDCA (6).
Mulig indikasjon	Den aktuelle indikasjonen vil truleg omfatte bruk av obetikolsyre til behandling av ikkje-alkoholisk steatohepatitt.
Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriv FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikkje medføre bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis) Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte, dobbeltblinda placebo-kontrollerte klinisk studiar.

Populasjon (n=tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Pasientar (med leverfibrose grunna NASH (N=919)	Obetikolsyre 10 mg eller obetikolsyre 10 til 25 mg, randomisert 1:1:1 mot placebo.	Placebo	Prosent med forbetring i fibrose med minst 1 nivå utan forverring av NASH over 18 mnd.	NCT03439254 , REVERSE, fase 3.	Estimert avslutta juni 2022.
Pasientar (18-85 år) med NASH (N=2480)	Obetikolsyre 10 mg eller obetikolsyre 25 mg, randomisert 1:1:1 mot placebo.	Placebo	Forbetring i fibrose med minst 1 nivå utan forverring av NASH/NASH forbetring utan forverring av fibrose over 18 mnd. I tillegg fleire primære langtidsendepunkt (7 år) (m.a. død, levertransplantasjonar)	NCT02548351 , REGENERATE, fase 3.	Estimert avslutta oktober 2022. Resultat frå interimanalyse er publiserte.

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Sequeira RP, Elamin A. Pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis . Postgraduate medical journal. 2018;94(1116):556-565. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkestian A, Kowdley KV, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis . Medicine. 2016;95(32):e4529.
Metodevarsel	Obeticholic acid. [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 25. februar 2020; lest 17. juli 2020]. Tilgjengelig frå: https://www.sps.nhs.uk/medicines/obeticholic-acid/ Obeticholic acid for non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis . Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 6477.

4. Referansar

1. Fettleversykdom, ikke alkoholisk: Norsk elektronisk legehåndbok. [oppdatert 17.desember 2019]. Tilgjengelig frå: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/fettleversykdom-ikke-alkoholisk/>
2. Stål P. Liver fibrosis in non-alkoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. World J Gastroenterol. Oct 21, 2015; 21(39): 11077-11087
3. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015;313(22):2263-73.
4. Hagstrom H, Hoffstedt J, Reynisdottir S. New guidelines for NAFLD – a Swedish perspective. Lakartidningen. 2017;114
5. Levercirrhose og kronisk leversvikt: Norsk elektronisk legehåndbok. [oppdatert 27.desember 2019]. Tilgjengelig frå: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/levercirrhose-og-kronisk-leversvikt/>
6. Preparatomtale Ocaliva: European Medicines Agency. (oppdatert 12.12.2018). Tilgjengelig frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
21.08.2020	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_069

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 166-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_070_Mannitol (Bronchitol) til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Ny formulering av et eksisterende virkestoff.
- Metoden fikk MT i Norge og EU 13. april 2012. Metoden overføres fra Folketrygden til Specialisthelsetjenesten med virkning fra 1. oktober 2020.
- Mannitol er et hyperosmotisk legemiddel som kan endre de viskoelastiske egenskapene til mucus, øke hydreringen av væskelaget rundt cilien og bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret.
- 8-10 barn fødes med cystisk fibrose i Norge hvert år. Rundt 370 personer har sykdommen (2018), cirka 60 prosent er voksne.
- Administreres som inhalasjon.
- Det er identifisert tre fase III-studier som er avsluttet, publikasjon foreligger fra to av disse.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Finnes moderat quality evidence (ATS/ERS). Etablerte alternativer omfatter NaCl isotont og hypertont, m.fl. Andre forhold: Kan være gunstig i covid-19-perioden.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjeselekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ny formulering av kjent virkestoff. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.10.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Mannitol (Bronchitol) til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden fikk MT i Norge og EU 13. april 2012.

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: R05CB16
Virkestoffnavn: Mannitol
Handelsnavn: Bronchitol
Legemiddelform:
Inhalasjonspulver, hard kapsel
MT-søker/innehaver:
Pharmaxis Europe Limited

1.3 Metodetype

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

1.4 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☒ Annet:
Metoden overføres fra Folketrygden til Spesialisthelsetjenesten med virkning fra 1. oktober

1.5 Fagområde

Lunge- og luftveissykdommer

1.6 Bestillingsanbefaling

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

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose, CF, er en medfødt multiorgansykdom med autosomal ressesiv arvegang. Mutasjoner i genet cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) fører til at slimet (mucus) i kjertler og utførselsganger blir uvanlig seigt. Prognose og alvorlighet av CF varierer med type mutasjon. Sykdommen påvirker fremfor alt øvre og nedre luftveier med opphopning av slim og bakterielle infeksjoner, samt mage-tarm trakt. Skadene i lungene kan bli så omfattende at det blir nødvendig med lungetransplantasjon (1). Hvert år fødes det 8-10 barn med CF i Norge, og det er rundt 370 personer som har sykdommen (2018). I mars 2012 ble CF inkludert i nyfødtscreeningen. Median levealder er ca. 40 år, men forventes å øke. Voksne mennesker med CF over 18 år representerer cirka 60 prosent av populasjonen (2).

Dagens behandling

Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF) er det sentrale kompetansemiljøet for CF i Norge (3). I henhold til Pediatriveileder fra norsk barnelegeforening og europeiske anbefalinger er det primære målet med behandlingen å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter (2, 3, 4). Det finnes ikke kurativ behandling. Behandlingen tilpasses den enkelte og lungebehandlingen omfatter blant annet inhalasjon av ulike slimløsende medikamenter (dornase alfa, hypertont saltvann og beta2-agonister) etterfulgt av lungefysioterapi for å få slimet opp fra lungene (2). Inhalasjon av antibiotika og intravenøs antibiotikabehandling er ofte nødvendig i perioder (3).

Virkningsmekanisme

Mannitol er et hyperosmotisk legemiddel for inhalasjon. Den eksakte virkningsmekanismen er ukjent, men inhalert mannitol kan endre de viskoelastiske egenskapene til mucus, øke hydreringen av væskelaget rundt cilien og bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret gjennom mucociliær aktivitet (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke relevant

Indikasjon aktuell for metodevurdering

Mannitol er indisert for behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling (5).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av tre 26-ukers, dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte intervensjonsstudier med parallelle grupper (DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303) (5, 6).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra 6 år, mild-moderat CF (N = 324)	Inhalert mannitol 400 mg to ganger daglig	Inhalert mannitol 50 mg to ganger daglig	Endring i absolutt FEV ₁ (ml) fra baseline	NCT00446680 , DPM-CF-301, fase 3	Avsluttet, publikasjon foreligger
Pasienter fra 6 år, mild-moderat CF (N = 318)	Inhalert mannitol 400 mg to ganger daglig (n = 192)	Inhalert mannitol 50 mg to ganger daglig (n= 126)	Endring i absolutt FEV ₁ (ml) fra baseline	NCT00630812 , DPM-CF-302, fase 3	Avsluttet, publikasjon foreligger
Pasienter fra 18 år (N = 423)	Inhalert mannitol 400 mg to ganger daglig	Inhalert mannitol 50 mg to ganger daglig	Endring i absolutt FEV ₁ (ml) fra baseline	NCT02134353 , DPM-CF-303, fase 3	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere internasjonale metodevurderinger og minst en nyere systematisk oversikt (7, 8, 9)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Om cystisk fibrose: Norsk forening for cystisk fibrose [oppdatert 3. desember 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.cf norge.no/a-leve-med-cf/cf-hva-hvem-hvordan/>
2. Generell veileder i pediatri for cystisk fibrose: Norsk barnelegeforening [oppdatert 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5969&key=144554>
3. Behandling og oppfølging: Norsk senter for cystisk fibrose [oppdatert 11. november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/norsk-senter-for-cystisk-fibrose/diagnostikk-og-behandling/norsk-senter-for-cystisk-fibrose-behandling-og-oppfolging#cystisk-fibrose>
4. Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S7-S15
5. Preparatomtale Bronchitol: European medicines agency [oppdatert 11. januar 2017]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bronchitol-epar-product-information_no.pdf
6. European Public Assessment report Bronchitol: European medicines agency [oppdatert 12. februar 2012]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bronchitol-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Mannitol dry powder for inhalation for treating cystic fibrosis: National Institute of Health and Care Excellence [oppdatert oktober 2015]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta266>
8. Mannitol (Brochitol): Scottish medicines consortium [oppdatert 09. desember 2013], Tilgjengelig fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mannitol-bronchitol-resubmission-83713/>
9. Nevitt et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020; (5).

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_xxx: tittel MANITOL (BRONCHITOL) TIL BEHANDLING AV CF HOS VOKSNE OVER 18 ÅR SOM TILLEGGSBEHANDLING TIL BESTE STANDARD BEHANDLING	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	KUN TEORETISK
Er det klinisk behov for metoden?	JA
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	TEORETISK
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	JA
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	MODERAT quality evidence (ATS/ERS)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Nall både isobut og hypertont, Dornase alfa, acetylcytein, B2 stimulator/Ventolin
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	kan være gunstig i COVID-19 perioden forstøver behandling kan v. droppes.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
DURDICA ZEC KULOSMAN	OVERLÈGE	LUNGEAVDELING ST. OLAVS HOSPITAL

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_070

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:

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 formulering av kjent virkestoff

Saksnummer 167-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_071_Remimazolam til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA.
- Remimazolam er et benzodiazepinderivat som gir en sedativ og søvninduserende effekt. Den farmakologiske effekten er kortvarig og remimazolam metaboliseres raskt av enzymer (esteraser) til en inaktiv metabolitt.
- Det er et stort antall pasienter som gjennomgår diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer med behov for sedasjon (feks endoskopier, lokal/regional kirurgi). Antall aktuelle pasienter for metoden er ikke kjent.
- Administreres som injeksjon eller infusjon.
- Det er identifisert to fase III-studier avsluttet i 2016 og 2017, publikasjoner foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, et benzodiazepin med kort virketid og som har lever / nyreavhengig eliminering kan være til nytte. Litteraturen begrenset med kun få og ferske randomiserte studier. Mer kunnskap vil komme raskt. Medikamentet vil ikke være livreddende sammenlignet med nåværende medikamenter. Derfor ikke hast mht metodevurdering. Alternativ i bruk nå er sedativa som midazolam, dexmedetomidin og propofol. Andre forhold: Bør vurderes i sammenheng med bruk av andre medikamenter brukt til sedering ved prosedyrer. Viktig element i metodevurdering er krav til overvåkning og krav til kompetanse hos de som overvåker pasienten. Pris vil og være en del av betingelsen for valg.

Generell tilbakemelding fra kliniker: Ny metode som er av interesse. Bør inngå i en mer helhetlig vurdering av metode for sedasjon under prosedyrer. Svært viktig element her er krav til kompetanse hos de som gjennomfører metoden og krav til overvåkning når medikamentet administreres.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering som anbefalt fra SLV støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 01.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Remimazolam til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagområde
ATC-kode: N05CD14 Virkestoffnavn: remimazolam Handelsnavn: NA Legemiddelform: injeksjons-/infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Paion (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:	
		☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Remimazolam er et benzodiazepinderivat som bindes til GABA_A (gammaaminosmørsyre type A)-reseptorer (agonist), og tilhører den farmakoterapeutiske gruppa «hypnotika og sedativa». GABA er en av de viktigste hemmende transmitterne i sentralnervesystemet. Benzodiazepinene har angstdempende, beroligende og hukommelsessvekkende, men ingen analgetisk effekt, og benyttes bl.a. til premedikasjon (innsovningsmiddel) ved innledning av generell anestesi, til sedasjon ved ubehagelige prosedyrer, og sedasjon ved prosedyrer som utføres i lokal- eller regionalanestesi. Det er et stort antall pasienter som daglig gjennomgår diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer med behov for sedasjon, eksempelvis endoskopier, lokal/regional kirurgi osv., men vi kjenner ikke til det nøyaktige antallet pasienter aktuelle for metoden. Behandlingen administreres intravenøst som injeksjon eller infusjon (1,3,4).

Dagens behandling

De mest aktuelle sedativa/hypnotika i anestesen er tiopental (et barbiturat), propofol og benzodiazepiner (diazepam, midazolam, oksazepam). Det er store individuelle variasjoner i respons, bl. a. avhengig av alder, tidligere bruk av benzodiazepiner, andre sederende legemidler og alkohol, og legemidlene må derfor titreres etter effekt. For rask injeksjon gir uttalt respirasjons- og sirkulasjonsdepresjon. Det er også noe ulik bruk (indikasjon) for de enkelte legemidlene i klinisk praksis. Midazolam brukes intravenøst til anesthesiinnledning, og bukkalt (gjennom munnslimhinnen), intravenøst, intramuskulært, peroralt og rektalt til sedasjon og kupering av kramper. Diazepam brukes intravenøst og rektalt som sedativum og antikonvulsivum, i mindre grad ved intravenøs anesthesiinnledning, men foretrekkes ved ustabil hemodynamikk. Peroral administrasjon av diazepam, midazolam og oksazepam, og rektal administrasjon av diazepam og midazolam er mye brukt som premedikasjon også til barn. I tillegg kan også deksmedetomidin (en selektiv alfa-2-reseptoragonist) brukes til sedasjon av voksne pasienter ved tilsvarende prosedyrer (4-6).

Virkningsmekanisme

Remimazolam er et benzodiazepinderivat som bindes til GABA_A (gammaaminosmørsyre type A)-reseptorer (agonist). Dette gir en sedativ og søvninduserende effekt. Den farmakologiske effekten er imidlertid kortvarig og remimazolam metaboliseres raskt av enzymer (esteraser) til en inaktiv metabolitt (1).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Til sedasjon i forbindelse med ulike diagnostiske/kirurgiske prosedyrer.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte kliniske studier (RCT).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn ≥ 18 år) som skulle gjennomgå coloskopi (tykktarmsundersøkelse) i diagnostisk eller terapeutisk øyemed; ASA-score 1-3 (N=461)	Remimazolam 5 mg i.v. (induksjon) + 2,5 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov) (+premedikasjon med fentanyl)	Placebo; Midazolam (åpen behandlingsarm) 1,75 mg i.v. (induksjon) + 1,0 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov) (+premedikasjon med fentanyl i begge grupper)	Suksess av prosedyren, målt som fullført coloskopi, og uten behov for et alternativt sedativum, og ikke behov for flere enn 5 vedlikeholdsdoser over en gitt 15 minutters periode (blindete studiearm), ev. ikke behov for flere enn 3 vedlikeholdsdoser over en gitt 12 minutters periode (åpen behandlingsarm).	NCT02290873, CNS7056-006, Fase III	Studien er avsluttet (april 2016). Publiserte data foreligger.
Pasienter (kvinner og menn ≥ 18 år) som skulle gjennomgå bronkoskopi i diagnostisk eller terapeutisk øyemed, ASA-score 1-3 (N=446)	Remimazolam 5 mg i.v. (induksjon) + 2,5 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov) (+premedikasjon med fentanyl)	Placebo; Midazolam (åpen behandlingsarm) 1,75 mg i.v. (induksjon) + 1,0 mg i.v. til vedlikehold av sedasjon (ved behov) (+premedikasjon med fentanyl i begge grupper)	Antall pasienter som fullførte bronkoskopi, og uten behov for et alternativt sedativum, og ikke behov for flere enn 5 vedlikeholdsdoser over en gitt 15 minutters periode (blindete studiearm), ev. ikke behov for flere enn 3 vedlikeholdsdoser over en gitt 12 minutters periode (åpen behandlingsarm).	NCT02296892 CNS7056-008, Fase III	Studien er avsluttet (mars 2017). Publiserte data foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_018 og ID2018_078)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonal -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	Det foreligger internasjonale metodevarsler som kan være relevante (1,8). Det foreligger også to norske metodevarsler om metoden (sedasjon ved diagnostiske/ kirurgiske prosedyrer), men med et annet virkestoff (deksmedetomidin) (9,10).

4. Referanser

- 1) Remimazolam - Aptimyda - Procedural sedation. (05.05.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/remimazolam/>
- 2) EMA: Remimazolam - EMEA/H/C/005246. (02.04.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-27-30-january-2020_en.pdf
- 3) Premedikasjon (T22.2.2.8). Norsk legemiddelhåndbok. (24.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.2.2.8>
- 4) Sedativa/hypnotika i anestesi (T22.3.2.1). Norsk legemiddelhåndbok. (24.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.3.2.1>
- 5) Midazolam (L22.3.1.2.1). Norsk legemiddelhåndbok. (18.06.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L22.3.1.2.1>
- 6) Deksmetomidin (L22.3.1.6). Norsk legemiddelhåndbok. (25.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L22.3.1.6>
- 7) Wesolowski AM, et al. Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. Pharmacotherapy 2016 Sep;36(9):1021-7. doi: 10.1002/phar.1806. Epub 2016 Sep 1. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496519/>
- 8) Remimazolam for procedural sedation. (Januar 2020). (Health Technology Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/remimazolam-for-procedural-sedation/>
- 9) Deksmetomidin (Dexdor) til sedasjon av voksne ikke-intuberte pasienter ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Metodevarsel LM nr 20 2018. (19.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/deksmedetomidin-dexdor-til-sedasjon-av-voksne-ikke-intuberte-pasienter-ved-diagnostiske-eller-kirurgiske-prosedyrer>
- 10) Deksmetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Metodevarsel LM nr 055 2018. (20.08.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/deksmedetomidin-dexmedetomidine-ever-pharma-til-sedasjon-av-ikke-intuberte-voksne-pasienter-for-og-eller-under-diagnostiske-eller-kirurgiske-prosedyrer>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_071 Remimazolam til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Medikamentet ikke i bruk i Norge
Er det klinisk behov for metoden?	Et benzodiazepin med kort virketid og som har lever / nyreuavhengig eliminasjon kan være til nytte
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Medikamentet er nytt. Litteraturen begrenset med kun få og ferske randomiserte studier. Mer kunnskap vil komme raskt. Medikamentet vil ikke være livreddende sammenlignet med nåværende medikamenter. Derfor ikke hast mht metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Se over.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Alternativ i bruk nå er sedativa som midazolam, dexmedetomidin og propofol
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Bør vurderes i sammenheng med bruk av andre medikamenter brukt til sedering ved prosedyrer. Viktig element i metode vurdering er krav til overvåkning og krav til kompetanse hos de som overvåker pasienten. Pris vil og være en del av betingelsen for valg.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Ny metode som er av interesse. Bør inngå i en mer helhetlig vurdering av metode for sedasjon under prosedyrer. Svært viktig element her er krav til kompetanse hos de som gjennomfører metoden og krav til overvåkning når medikamentet administreres.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Pål Klepstad	Avdelingssjef Hovedintensiv leger	St.Olavs hospital

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

Forenklet vurdering som anbefalt fra SLV støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_071

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 1.10.2020 NEI ☐

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

Saksnummer 168-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_072_Moxetumomab pasudotox til behandling av tilbakefall eller refraktær hårcelleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Moxetumomab pasudotox er et immunotoksin, og består av et antistoff bundet til et toksin.
- Hårcelleleukemi (HCL) er en sjelden undergruppe av kronisk lymfatisk leukemi.
- HCL utgjør ca. 2 % av alle leukemier. Årlig blir rundt 1600 nye tilfeller av HCL diagnostisert i Europa, 200 i UK. I 2018 ble 1205 personer diagnostisert med leukemi i Norge. Prevalensen i Norge for leukemi er oppgitt å være 9688 (2018).
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Pågår en åpen, randomisert fase III studie. Estimert avsluttet oktober 2023
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (kostnad-nytte vurdering).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill (se henvisning til kilder i vedlagt innspill): Har behandlet en pasient med Moxetumomab pasodutox i FDA registreringsstudien. Det er et stort klinisk behov for metoden for de pasientene som får tilbakefall av hårcelleleukemi. 40-50% av alle pasienter forventes å få tilbakefall i løpet av 10-20 år. Selv om første linje behandling for hårcelleleukemi i fremtiden blir en kombinasjon av rituximab og kladribin vil det alltid forekomme tilbakefall. Mutasjon in BRAF forekommer hos mer enn 95% av pasientene. Kinasehemmere mot mutert BRAF er under utvikling ved hårcelleleukemi. BRAF kinasehemmer sammen med anti-CD20 rituximab blir trolig en meget effektiv førstelinje behandling med lite nøytropeni/infeksjonsfare.

Moxetumomab vil være et effektivt og veltolerert behandlingstilbud for en pasientgruppe som i dag ikke har noen effektiv behandling. Bør prioriteres for metodevurdering. Publiserte data viser at behandlingen tolereres godt og er effektiv. Lett å gi poliklinisk.

Det er tilstrekkelig kunnskap tilgjengelig og Nye metoder må i dette tilfellet håndtere metodevurdering som ved Sjeldne sykdommer / persontilpasset medisin (få pasienter).

De etablerte alternativene er å gjenta /repetere førstelinje-behandling. Hos mange av pasientene er dette høyst usikkert og utilfredsstillende behandling og som gir økende cellegift-indusert immunsvikt. Allogen stamcelle transplantasjon som behandling ved gjentatt tilbakefall vil være langt mer ressurskrevende økonomisk og menneskelig.

Andre forhold: Langtids oppfølging av data fra Kreitman et al. er under fagfellelvurdering og vil forhåpentligvis bli publisert tidlig i 2021. Behandlingen gir en betydelig langtidseffekt (se vedlagt innspill for detaljer og kilde).

NYE METODER

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Generell tilbakemelding fra kliniker: Randomiserte sammenligninger trengs. HCL kan behandles igjen og igjen med Cladribin og evt Rituximab. Hurtig metodevurdering er OK.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave mai 2020 kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Intravenøs behandling. Orphan drug. Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.10.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Moxetumomab pasudotox til behandling av tilbakefall eller refraktær
hårceleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC
Virkestoffnavn:
Moxetumomab pasudotox
Handelsnavn: N/A
Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjons-
væske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
AstraZeneca AB

1.3 Type metode

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

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og
lymfekreft

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ 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).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi, blodkreft, er fellesnavnet på en gruppe ondartede blodsykdommer som kommer fra umodne hvite blodceller kalt leukocytter, og deles inn i både akutte og kronisk former. Hårceleleukemi (HCL) er en sjelden undergruppe av kronisk lymfatisk leukemi, og er en type blodkreft som er preget av unormale forandringer i B-lymfocytter (en type hvite blodceller). HCL karakteriseres av en ukontrollert stor produksjon av disse defekte cellene, kjent som «hårete celler» på grunn av de hårlignende utløperne på celleoverflaten. Kreftcellene infiltrerer benmarg, blod og milt, som kan føre til anemi, leukopeni, utfordringer knyttet til blødning/blåmerker, forstørret milt, og gjentatte infeksjoner. Pasientene har også generelle symptomer som vekttap, tretthet og kortpustethet (2, 3). Sykdommen diagnostiseres ved blodutstryk som viser den hårete cellemorfologien og en immunofenotypisk undersøkelse av benmargen. Ved riktig behandling, hvor pasienten oppnår fullstendig remisjon (CR) etter innledende terapi, skiller overlevelsen ved HCL seg sannsynligvis ikke fra tilsvarende aldersgruppe i normalbefolkningen (4).

HCL er en sjelden sykdom, og utgjør ca. 2 % av alle leukemier. Årlig blir rundt 1600 nye tilfeller av HCL diagnostisert i Europa. I UK blir i overkant av 200 nye tilfeller registrert årlig. Sykdommen rammer vanligvis middelaldrende til eldre personer, og forekommer oftere hos menn enn hos kvinner (4:1) (5). I 2018 ble 1205 personer diagnostisert med leukemi i Norge. Prevalensen i Norge for leukemi er oppgitt å være 9688 per 31. desember 2018 (6).

Dagens behandling

Behandlingen av HCL er kompleks og avhenger av en rekke faktorer, inkludert omfanget av sykdommen, tidligere behandling, pasientens alder, symptomer og generell helsestilstand. Behandling starter vanligvis når symptomene blir plagsomme (2, 4). Førstelinjebehandlingen er kjemoterapi og inkluderer purinanaloger som cladribin (førstevalg) eller pentostatin (uregistrert i Norge). Behandlingen er svært effektiv og ca. 90 % oppnår komplett remisjon, oftest av flere års varighet. Median tid til ny behandling er > 10 år. Ved tilbakefall gis vanligvis samme regime, men ved kort varighet av siste remisjon er rituximab et godt alternativ, alternativt i kombinasjon med en purinanalog (4). I senere behandlingslinjer avtar effekten av purinanaloger, og det er få godkjente legemidler for denne indikasjonen på markedet.

Virkningsmekanisme

Moxetumomab pasudotox er et immunotoksin, og består av et antistoff bundet til et toksin. Antistoffer er proteiner som kan kjenne igjen og binde spesielle strukturer, kalt antigener. Moxetumomab pasudotox kjenner igjen og binder til et antigen kalt CD22 overflateresptorer (anti-CD22) som finnes på overflaten til kreftcellene ved HCL. Etter binding til CD22 blir komplekset tatt opp i cellene, hvor toksinet blir aktivert og virker ved å hindre dannelse av nye proteiner, noe som tilslutt fører til at kreftcellene dør (2). Moxetumomab pasudotox administreres som intravenøs infusjon (1).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Relapsed or refractory hairy cell leukaemia (HCL) after receiving at least two prior systemic therapies

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [studie uten kontrollarm (singel-arm)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år med hårcelleleukemi, refraktær sykdom eller tilbakefall etter minst to tidligere behandlinger, inkluderende 1 purinanalogue (n=80)	Moxetumomab pasudotox 40 µg/kg dag 1, 3 og 5 i hver 28-dagers behandlingssyklus (≤ 6 sykluser)	N/A	Andel pasienter med varig fullstendig respons (complete response, CR)	NCT01829711 Fase 3	Avsluttet. Publikasjon foreligger (7).

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering (8).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

1. Moxetumomab pasudotox. Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 14. mai 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/moxetumomab-pasudotox/>
2. EMA. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308592>
3. Hair Cell Leukemia. National Organization for Rare Disorders (NORD) [oppdatert 2013]. Tilgjengelig fra <https://rarediseases.org/rare-diseases/hairy-cell-leukemia/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet [under arbeid, oppdatert 27.mai 2020, hentet 05.06.2020]. Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>.
5. Robak, E. Matutes, D. Catovsky, P.L. Zinzani, C. Buske, Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 26, Supplement 5, 2015, Pages v100-v107, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200>
6. Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
7. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. Leukemia. 2018;32(8):1768-1777. doi:10.1038/s41375-018-0210-1
8. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 03.06.2020, tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10288>
9. Moxetumomab pasudotox for stage III or IV hairy cell leukaemia – third line. NIHR Innovation Observatory [oppdatert november 2016]. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Moxetumomab-pasudotox-Nov16.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_072: Moxetumomab pasodutox til behandling av tilbakefall eller refraktær hårcelleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har behandlet en pasient med Moxetumomab pasodutox i FDA registreringsstudien. Jeg har behandlet en rekke pasienter med hårcelle-leukemi. Flere av disse har fått tilbakefall og kunne vært aktuelle pasienter for metoden.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er stort klinisk behov for de pasientene som får tilbakefall av hårcelleleukemi. 40-50% av alle pasienter forventes å få tilbakefall i løpet av 10-20 år. Selv om første linje behandling for hårcelleleukemi i fremtiden blir en kombinasjon av rituximab og kladribin (https://doi.org/10.1200/JCO.19.02250) vil det alltid forekomme tilbakefall. Mutasjon in BRAF forekommer hos mer enn 95% av pasientene, og er kan være patognomonisk (N Engl J Med 2011; 364:2305-2315 DOI: 10.1056/NEJMoa1014209) Kinasehemmere mot mutert BRAF er under utvikling ved hårcelleleukemi. BRAF kinasehemmer sammen med anti-CD20 rituximab blir trolig en meget effektiv førstelinje behandling med lite nøytropeni/infeksjonsfare (Hematol Oncol 2019 Jun;37 Suppl 1:30-37. doi: 10.1002/hon.2594.). Moxetumumab vil være et effektivt og veltolerert behandlingstilbud for en pasientgruppe som i dag ikke har noen effektiv behandling.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har deltatt i studien som ligger til grunn for søknad om den nye metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, da vi ikke har alternative behandlinger for pasientgruppen per i dag.

	Publiserte data viser at behandlingen tolereres godt og er effektiv. Pasienten som vi behandlet i studien hadde meget god effekt av behandling og kom tilbake i habitualtilstand. Behandlingen var lett å gi poliklinisk. Kun lette ødemer og forbigående mildere tungpust grunnet «capillary leakage» forekom. Pasienten hadde ikke BRAF mutasjon, og hadde i tillegg plasmacellesykdom / MGUS.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, og Nye metoder må i dette tilfellet håndtere metodevurdering som ved Sjeldne sykdommer / persontilpasset medisin. Det vil aldri bli utført randomiserte og kontrollerte studier i denne pasientgruppen grunnet en lite antall pasienter med grunnsykdommen, og ytterligere færre pasienter som får tilbakefall.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	De etablerte alternativene er å gjenta /repetere førstelinje-behandling. Hos mange av pasientene er dette høyst usikkert og utilfredsstillende behandling og som gir økende cellegift-indusert immunsvikt. Allogen stamcelle transplantasjon som behandling ved gjentatt tilbakefall vil være langt mer ressurskrevende økonomisk og menneskelig.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Langtids oppfølging av data fra Kreitman et al. er under fagfellelvurdering og vil forhåpentligvis bli publisert tidlig i 2021. Behandlingen gir en betydelig langtidseffekt: (Kreitman RJ et al. manuscript) Eighty adult patients were treated with moxetumomab pasudotox and 62.5% received six cycles. Patients had received a median of three lines of prior systemic therapy; 48.8% of patients were PNA-refractory and 37.5% were unfit for PNA retreatment. At a median follow-up of 24.6 months, the durable CR rate, CR with HR >180 days, was 36.3% (29 patients; 95% confidence interval: 25.8–47.8%); durable CR with HR ≥360 days was 32.5%, and overall CR was 41.3%. Twenty-seven complete responders (81.8%) were MRD-negative, representing 33.8% of all patients. The CR rate lasting ≥60 months was 61.2% and progression-free survival at

	48 months was 48%. Hemolytic uremic and capillary leak syndromes were reported in $\leq 10\%$ of patients, and $\leq 5\%$ had grade 3–4 events; these events were generally reversible. No treatment-related deaths were reported. Interpretation Moxetumomab pasudotox resulted in a high rate of durable responses and MRD negativity in heavily pre-treated patients with HCL, with a manageable safety profile. Thus, it represents a new and viable treatment option for patients with R/R HCL, who currently lack adequate therapy.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Tore Gjertsen	Overlege	Helse Bergen HF, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_072: Moxetumomab pasodutox til behandling av tilbakefall eller refraktær hårcelleleukemi (HCL) etter minst to tidligere systemiske behandlinger	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er et marginalt problem, men fint at det finnes behandlinger. Randomiserte sammenligninger trengs vel. HCL kan behandles igjen og igjen med Cladribin og evt Rituximab. Hurtig metodevurdering er OK

Avsender av faglig innspill:

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

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_072

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.).

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave mai 2020

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 1.10.2020 NEI ☐

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

Intravenøs behandling. Orphan drug

Saksnummer 169-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_073_Fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler, til behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Fostemsavir er et prodrug til behandling av voksne med multiresistent HIV infeksjon. Temsavir, den aktive metabolitten av fostemsavir, er en inhibitor som binder direkte til glycoprotein 120 (gp120) nær CD4+ bindingsstedet på virusmembranen. Dette er en ny virkningsmekanisme.
- Totalt diagnostisert 6468 HIV-positive i Norge (2018). Ca 4500-5000 personer lever med HIV-infeksjon i Norge.
- Formulert som depottablett, skal kombineres med andre legemidler (tabletter).
- Identifisert en fase III-studie, planlagt avsluttet i 2024. Resultater etter 8 og 48 dager foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt):

- Innspill fra produsent GlaxoSmithKline (GSK)
- I lys av utfordringer med helseøkonomiske analyser som hensyntar smitte og resistensutvikling, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang (antatt mellom 5 og 13 personer) og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp (D) for denne metoden.
- Det er medisinsk behov for metoden. Personer som lever med multiresistent HIV-1 infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å konstruere et behandlingsregime som gir virussuppressjon på grunn av resistens, legemiddelintoleranse eller bivirkninger, er i dag suboptimalt behandlet og det finnes per i dag ingen andre behandlingsalternativer.
- Fostemsavir kan bli et meget viktig produkt til et svært lite antall pasienter som potensielt kan utvikle HIV-relatert sykdomsprogresjon, alvorlig immunsvikt og potensielt død på grunn av sviktende behandling. I tillegg kan mangel på virussuppresjon potensielt medføre økt hivsmitte.
Fostemsavir vil bli tilgjengelig i form av tabletter og vil følgelig ikke medføre tilleggskostnader utover legemiddelkostnad og oppfølging ihht Nasjonale faglige retningslinjer, slik tilfellet er for annen standardbehandling.
- Andre legemidler som er indisert for pasienter med multilegemiddelresistent hiv-1 infeksjon er to eldre legemidler: enfuvirtide (Fuzeon®) og aptivus (Tipranavir®), samt nyere ibalizumab (Trogarzo®), som må administreres på sykehus. Ingen av disse legemidlene er per i dag tilgjengelige i den norske spesialisthelsetjenesten.
- Det har kommet få legemidler som introduserer nye klasser av hiv-legemidler det siste tiåret. PLHIV med multiresistent hiv-1 infeksjon har behov for nye effektive behandlingsalternativer med nye virkningsmekanismer, god tolerabilitetsprofil og uten kryssresistens til allerede eksisterende behandlingsalternativer.

NYE METODER

- Fostemsavir vil være det første legemidlet som hindrer binding av hiv-viruset til CD4- cellen som kan tas per os i form av tabletter (600 mg, 2 ganger daglig).
- Har ikke MT. Commission decision forventes i løpet av Q1 2021.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

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: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot HIV. Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler, til behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). (1)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagområde
ATC-kode: J05AX Virkestoffnavn: Fostemsavir Handelsnavn: NA Legemiddelform: Depottablett MT-søker/innehaver: ViiV Healthcare (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.6 Bestillingsanbefaling	1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-infeksjon er en kronisk sykdom. Det er to hovedtyper av viruset; HIV-1 og HIV-2. HIV-2 finnes spesielt i Vest-Afrika, Angola og Mosambik og forårsaker, sammenlignet med HIV-1, en langsommere utvikling av immunsviktsykdom. Flere genetiske hovedgrupper av HIV-1 er identifisert; M, O, N og P. Den vanligste er gruppen M hvor det finnes flere ulike genetiske subtyper med betegnelsen A til K. I Europa er det subtype B som er vanligst. Dersom infeksjonen ikke behandles forårsaker HIV-1 AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). (2)

Totalt er det per slutten av 2018 diagnostisert 6468 HIV-positive i Norge (4382 menn og 2086 kvinner). Tall fra 2018 anslår at det er anslagsvis 4500-5000 personer som lever med HIV-infeksjon i Norge. Totalt har meldte HIV-tilfeller i Norge falt med 30 % i perioden 2008 til 2017. (2)

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling mot HIV som kan utrydde viruset og gjenopprette et helt normalt immunforsvar. Behandlingsmålet er å holde viruset i sjakk slik at man kan leve et tilnærmet normalt liv, samt å unngå videre smitte. Dette forutsetter behandling livet ut. Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg i kroppen, og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom [4]. Det anbefales at alle starter HIV-behandling uavhengig av CD4-tall, dels av hensyn til pasientens egen helse, dels for å hindre videre smitteoverføring. Per 2018 er 31 ulike antivirale medikamenter tilgjengelig i behandlingen av HIV-infeksjon. Ved oppstart av behandling velges medikamenter fra fire ulike klasser: Nukleosidanaloger (NRTI); Proteasehemmere (PI); Integrasehemmere (INSTI); Non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI). Dagens behandlingsprinsipp består av å samtidig bruke tre legemidler med ulike virkemekanismer (antiretroviral terapi, ART) daglig, for å hindre utvikling av resistens [4].

Virkningsmekanisme

Fostemsavir er et prodrug som er utviklet til behandling av voksne med multiresistent HIV infeksjon. Temsavir, den aktive metabolitten av fostemsavir, er en inhibitor som binder direkte til glycoprotein 120 (gp120) nær CD4+ bindingsstedet på virusmembranen. Dette er en ny virkemekanisme i forhold til det som nevnes over. Denne nye virkningsmekanismen låser gp120 noe som forhindrer konformasjonsendring som er nødvendig for innledende interaksjon mellom viruset og overflatereseptorene på CD4-celler. Dermed blir tilknytning og etterfølgende inntreden i verts-T-celler og andre immunceller hemmet [5]. Legemiddelet vil selges som enkle tabletter som skal kombineres med andre tabletter.

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Fostemsavir, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indikert til behandling av voksne med infeksjon med HIV-1 som er resistent mot flere legemidler, og der det ellers ikke er mulig å sette sammen et suppressivt antiviralt regime grunnet resistens, intoleranse eller bivirkningsprofil [7].

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (>18 år) menn og kvinner med multiresistent HIV-1 infeksjon, behandlet med antiretrovirale legemidler, med behandlingssvikt. (n= 371)	2 kohorter. Kohort 1: Fostemsavir 600 mg to ganger daglig i 8 dager (dobbelblindede delen av studien), deretter Fostemsavir 600 mg to ganger daglig i 48 uker eller lengre i kombinasjon med optimal bakgrunnsbehandling. (open-label del av studien). Fostemsavir inngår som en del av en kombinasjonsbehandling. Pasientene bruker i tillegg 1-2 fullt aktive retrovirale legemidler. Kohort 2 (ikke-randomisert, open-label): Fostemsavir 600 mg to ganger daglig i kombinasjon med optimal bakgrunnsbehandling. Pasientene har ingen gjenværende retrovirale behandlingsalternativer.	Kohort 1: Placebo i 8 dager (dobbelblindede delen av studien), deretter Fostemsavir 600 mg to ganger daglig i 48 uker eller lengre (open-label del av studien) i kombinasjon med optimal bakgrunnsbehandling. Placebo/Fostemsavir inngår som en del av en kombinasjonsbehandling. Pasientene bruker i tillegg 1-2 fullt aktive retrovirale legemidler.	Gjennomsnittlig endring i HIV-1 RNA nivå (dag 1-8)	NCT02362503 BRIGHT Study Fase III Randomisert, dobbel blindet studie.	Studien er i gang og alle pasienter er rekruttert. Studien ferdigstilles desember 2024. Resultater etter 8 dager og 48 uker foreligger. [5]

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Nye metoder: 2 forslag (to ulike legemidler: Ibalizumab og Kabotegravir) for behandling av HIV. Det foreligger beslutning for 6 metoder (Biktarvy , Symtuza , Juluca , Dovato , Pifeltro og Delstrigo).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering. [6]
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel. [1]

4. Referanser

1. Fostemsavir. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 14. mai 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fostemsavir/> Hentet 23.05.2020.
2. HIVinfeksjon/AIDS – veileder for helsepersonnel. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 06.04.2019]. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaid---veileder-for-hel/#om-hivinfeksjon> Hentet 23.05.2020.
3. UNAIDS Fact sheet – World AIDS Day 2019, UNAIDS. [oppdatert 01.12.2019 – World AIDS Day] Tilgjengelig fra https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf Hentet 23.05.2020.
4. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Den norske legeforening [Oppdatert 15.02.2019] Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV. Tilgjengelig fra <https://www.hivfag.no/>
5. Michael Kozal, M.D. et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection, N Engl J Med 2020 382:1232-1243.
6. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 23.05.2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10605>
7. Fostemsavir, CHMP agenda 28-30. April, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-30-april-2020-meeting_en.pdf Hentet 09.06.2020.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_073
Metodens tittel:	Fostemsavir i kombinasjon med andre anti-retrovirale legemidler til behandling av voksne med multiresistent HIV-1-infeksjon.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Marianne Klausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GSK
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	marianne.x.klausen@gsk.com /+47 45231908

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
GSK ønsker å tilgjengeliggjøre produktet for det norske markedet fordi det er et medisinsk behov; Personer som lever med hiv (PLHIV) med multiresistent HIV-1 infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å konstruere et behandlingsregime som gir virussuppressjon på grunn av resistens, legemiddelintoleranse eller bivirkninger, er i dag suboptimalt behandlet og det finnes per i dag ingen andre behandlingalternativer. Fostemsavir kan derfor bli et meget viktig produkt til et svært lite antall pasienter som potensielt kan utvikle HIV-relatert sykdomsprogresjon, alvorlig immunsikt og potensielt død på grunn av sviktende behandling. I tillegg kan mangel på virussuppresjon potensielt medføre økt hivsmitte. Fostemsavir vil bli tilgjengelig i form av tabletter og vil følgelig ikke medføre

tilleggs kostnader utover legemiddelkostnad og oppfølging ihht Nasjonale faglige retningslinjer, slik tilfellet er for annen standardbehandling.

I lys av utfordringer med helseøkonomiske analyser som hensyntar smitte og resistensutvikling, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang (antatt mellom 5 og 13 personer) og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp (D) for denne metoden.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Fostemsavir, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (ARV), er forventet å bli indisert for behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å konstruere et behandlingsregime som gir virussuppressjon på grunn av resistens, legemiddelintoleranse eller bivirkninger.

Utviklingen av antiretrovirale legemidler (ARV) det siste tiåret har resultert i en klar reduksjon av antall PLHIV som opplever tap av viruskontroll under behandling og utvikling av resistens mot flere klasser av ARV. Tross dette finnes det en liten gruppe av PLHIV som opplever toksisitet, intoleranse og/eller resistens mot flere legemiddelklasser og som dermed ikke klarer å oppnå tilfredsstillende virussuppressjon ved hjelp av dagens tilgjengelige legemidler mot hiv.

Det er vanskelig å anslå antall aktuelle pasienter i Norge da vi mangler gode registerdata. Men basert på estimer fra andre Europeiske land kan vi anta at det finnes mellom 5 og 13 PLHIV i Norge som vil inngå i gruppene beskrevet ovenfor og dermed være aktuelle for behandling med fostemsavir.

Det er, ifølge FHI, beregnet at det per 2019 er anslagsvis 4500 personer som lever med hivinfeksjon i Norge og det er anslått at ca 4 300 av disse blir behandlet for sin hivinfeksjon.

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

Andre legemidler som er indisert for pasienter med multilegemiddelresistent hiv-1 infeksjon er to eldre legemidler: enfuvirtide (Fuzeon®) og aptivus (Tipranavir®), samt nyere ibalizumab (Trogarzo®), som må administreres på sykehus. Ingen av disse legemidlene er per i dag tilgjengelige i den norske spesialisthelsetjenesten.

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

Det har kommet få legemidler som introduserer nye klasser av hiv-legemidler det siste tiåret. PLHIV med multiresistent hiv-1 infeksjon har behov for nye effektive behandlingsalternativer med nye virkningsmekanismer, god tolerabilitetsprofil og uten kryssresistens til allerede eksisterende behandlingsalternativer.

Fostemsavir representerer nettoppet slikt legemiddel. Gruppen av PLHIV som fostemsavir forventes å være indisert for er i dag suboptimalt behandlet og det finnes per i dag ingen andre tilgjengelige behandlingsalternativer.

Fostemsavir vil også være det første legemidlet som hindrer binding av hiv-viruset til CD4-cellen som kan tas per os i form av tabletter (600 mg, 2 ganger daglig).

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:

Legemidlet har foreløpig ikke MT. Commission decision forventes i løpet av Q1 2021.

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).

Som produsent har GSK økonomiske interesser i saken.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_073

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 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot HIV

Saksnummer 170-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som tilleggsbehandling av anfall assosiert med kompleks tuberøs sklerose. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Tuberøs sklerose kompleks er en genetisk sykdom som forårsaker ukontrollert eller uorganisert cellevekst i ulike organer. Dermed oppstår små eller store svulster ulike steder i kroppen.
- Regner med at det fødes fem til seks barn med tuberøs sklerose kompleks hvert år og at det kan være mellom 230 og 500 med diagnosen i Norge.
- Den antatte virkningsmekanismen til cannabidiol er gjennom blokkering av reseptoren GPR55. Dette modulerer intracellulære nivåer av kalsium i nerveceller, og fører til at den nevronale hypereksitabiliteten som kjennetegner epilepsi reduseres.
- Foreligger resultater fra en fase III studie, og en fase III studie forventes ferdig i februar 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA)

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

Tuberøs sklerose kompleks er en genetisk sykdom og er assosiert med vanskelig /terapi resistent epilepsi. Det finnes ingen behandling som kan kurer TS. Man bruker tradisjonelle anti-epileptika som første valg, mTOR hemmer har også vist noen effekt. Epilepsi kirurgi er et alternativ, men tilbakegang av anfall etter operasjon forekommer. CBD har godkjent indikasjon (EMA) for behandling av vanskelig epilepsi (Lennox Gastaut / Dravet syndrom). CBD brukes også på terapi resistent fokal epilepsi. Erfaring fra kollegaer i utlandet tilsier det er god effekt hos noen pasienter. Jeg har en pasient som står på CBD. Basert på tilgjengelig kunnskap / erfaring synes CBD kan ha effekt av pasienter med TS.

Mener det er klinisk behov for metoden. Synes det er viktig å få CBD/ Epidyolex tilgjengelig for pasienter for pasienter med terapi resistent epilepsi generelt og ikke bare for TS pasienter.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ingen nasjonale faglige retningslinjer som påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Cannabidiol (Epidyolex) som tilleggshandling av anfall assosiert med kompleks tuberøs sklerose			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagområde
ATC-kode: N03AX24 Virkestoffnavn: Cannabidiol Handelsnavn: Epidyolex Legemiddelform: Mikstur, oppløsning MT-søker/innehaver: GW Research Ltd	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.6 Bestillingsanbefaling	1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tuberøs sklerose kompleks (TSC) er en genetisk sykdom som forårsaker ukontrollert eller uorganisert cellevekst i ulike organer. Dermed oppstår små eller store svulster ulike steder i kroppen. Hud, hjerne, nyrer, hjerte, øyne, lunger og tenner er ofte de organene som oftest rammes (2). Når ulike svulster oppstår i hjernen, kan dette føre til epilepsi, lærevansker og utviklingshemming. Mellom 80 og 90 % av pasienter med TSC vil utvikle epilepsi i løpet av livet og den oppstår vanligvis i barneårene (3).

Man regner med at det fødes fem til seks barn med TSC hvert år og at det kan være mellom 230 og 500 med diagnosen i Norge (2).

Dagens behandling

Det finnes nå ingen behandling som kan kurere TSC. Siden sykdomsbildet er individuelt, vil også behandling og oppfølging være det. Behandlingen består i ulike tiltak for å legge forholdene til rette slik at barnet kan vokse og utvikle seg så normalt som mulig. Mange pasienter har behov for epilepsimedisiner for å forebygge anfall (2).

Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser har gitt ut anbefaling til oppfølging og behandling av TSC som sist ble oppdatert i 2017 (3). I henhold til denne behandles epilepsi etter samme retningslinjer som epilepsi generelt. Førstevalg hos barn med TSC med infantile spasmer og ved fokale anfall som oppstår i første leveår er vigabatrin. Både eldre (eks. valproat, karbamazepin) og nyere epilepsimedisiner (eks. topiramat, levetiracetam) kan også ha effekt. mTOR-hemmer i kombinasjon med antiepileptika kan redusere anfallsfrekvensen hos pasienter med behandlingsrefraktær epilepsi og TSC.

Dersom medikamenter ikke gir god anfallskontroll, bør det vurderes om kirurgi for å fjerne svulstene som forårsaker epilepsien kan være aktuell. Ketogen diett og vagusnervestimulering kan også være et alternativ ved epilepsi som er vanskelig å behandle.

Virkningsmekanisme

Cannabidiol er et ekstrakt som utvinnes fra cannabisplanten. Den antatte virkningsmekanismen til cannabidiol er gjennom blokkering av reseptoren GPR55. Dette modulerer intracellulære nivåer av kalsium i nerveceller, og fører til at den nevronale hypereksitabiliteten som kjennetegner epilepsi reduseres (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Cannabidiol har godkjent indikasjon for behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravets syndrom, gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre. (5). Den er imidlertid ikke markedsført i Norge.

Mulig indikasjon

Tilleggsbehandling hos pasienter med epilepsi med TSC som opplever utilstrekkelig kontrollerte fokale anfall (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 1-65 år med en klinisk diagnose TSC og en veldokumentert klinisk historie med epilepsi. (N=224)	To grupper: 1. 25 mg/kg cannabidiol daglig 2. 50 mg/kg cannabidiol daglig	Placebo	Gjennomsnittlig endring i anfallsfrekvens etter 16 uker	NCT02544763 Fase III	Resultater foreligger
Pasienter som gjennomførte studien beskrevet i raden over. (N=210)	Cannabidiol dosert inntil maksimum 50 mg/kg daglig	Åpen studie	Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT02544750 Fase III	Februar 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for en annen indikasjon (for status se Nye Metoder ID2018 081).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Cannabidiol: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert: april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cannabidiol/>
2. Tuberøs sklerose: Norsk helseinformatikk [oppdatert: april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/arvelige-og-medfodte-tilstander/tuberos-sklerose/>
3. Tuberøs sklerose kompleks - anbefalt oppfølging og behandling: Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnose. [Oppdatert: august 2017]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/Documents/Tuber%C3%B8s%20sklerose%20-%20veileder.pdf>
4. Sylantyev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110 (13):5193–8.
5. Epidyolex. European Medicines Agency. [Oppdatert februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
6. Millar, SA, Stone, NL, Bellman, ZD, Yates, AS, England, TJ, O'Sullivan, SE. [A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations](#). Br J Clin Pharmacol. 2019; 85:1888–1900.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_074: <i>Cannabidiol (Epidyolex) som tilleggsbehandling av anfall assosiert med kompleks tuberøs sklerose</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Tuberøs sklerose kompleks er en genetikk sykdom og er assosiert med vanskelig /terapi resistent epilepsi. Det finnes ingen behandling som kan kurer TS. Man bruker tradisjonelle anti-epileptika som første valg, mTOR hemmer har også viste noen effekt. Epilepsi kirurgi er et alternativ, men tilbakegang av anfall etter operasjon forekommer. CBD har godkjent indikasjon (EMA) for behandling av vanskelig epilepsi (Lennox Gastaut / Dravet syndrom). CBD brukes også på terapi resistent fokal epilepsi. Erfaring fra kollegaer i utlandet tilses det er god effekt hos noen pasienter. Jeg har en pasient som står på CBD. Basert på tilgjengelig kunnskap / erfaring synes CBD kan ha effekt av pasienter med TS.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke brukt CBD for TS, men ut fra tilgjengelig kunnskap og erfaringen i utlandet, denne kan ha effekt.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Finnes ikke noe gode alternativ for pasienter med TS. Se første punkt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, for terapi resistent epilepsi. CBD er godkjent i Europe (EMA)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Se punkt.1. mTOR hemmer brukes nå, men med varierende effekt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Synes det er viktig å få CBD/ Epidyolex tilgjengelig for pasienter for pasienter med terapi resistent epilepsi generelt og ikke bare for TS pasienter.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Omar Hikmat	Overlege	Barne- ungdoms klinikk Haukeland Universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_074

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 1.8.2018 NEI ☐

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

Tilkjent orphan drug, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 171-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_075 Landiololhydroklorid (Raploc) til behandling av supraventrikulær takykardi og rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller –flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har hatt MT i Norge siden 2016.
- Raploc er en svært selektiv beta1-adrenoreseptorantagonist som hemmer de positive kronotope effektene av katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) på hjertet, der beta1-reseptorene hovedsakelig befinner seg.
- Foreligger tre fase III studier som alle er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra leverandør, AOP Orphan Pharmaceuticals (innspillet vedlagt):

- Landiolol er beregnet til intravenøs bruk i overvåket telemetri-setting. Bare godt kvalifisert helsepersonell bør administrere landiolol. Dosen av landiolol bør justeres individuelt.
- Understreker at bruksområdet for Raploc er begrenset til pasienter med behov for intensivbehandling og ikke må forveksles med den generelle gruppe av pasienter med supraventrikulær tachycardi, atrieflimmer og atrieflutter, bruksområdet er mye mer begrenset enn hva som beskrives i metodevarselet.
- Hensikten med dette innspillet er å presisere at bruksområdet til Raploc utelukkende er i akutte situasjoner der andre alternative betablokkere har begrensninger som følge av farmakodynamisk profil med tilhørende klinisk betydning. Derav også begrenset aktuell pasientpopulasjon.
- Er ikke i bruk i Norge i dag

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Behovet for medikamentet anses å være lite i hjertemedisinsk sammenheng, muligens noe større innen thoraxanestesi og andre perioperative settinger. Esmolol som har samme virkningsprofil har vært på markedet i 20 år, er uregistrert og brukes lite.

NYE METODER

Medikamentet ansees etablert og er nevnt som et av mange alternativ for frekvenskontroll i de nylig oppdaterte Europeiske retningslinjer for behandling av atrieflimmer.
Kan ikke se behov for metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff til intravenøs bruk. RHF-ene har hatt finansieringsansvar siden 01.10.2020

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Landiolo hydroklorid til behandling av supraventrikulær takykardi og rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller –flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har hatt MT i Norge siden 2016 (1).

1.2 Kort om metoden		1.3 Metodetype		1.5 Finansieringsansvar		1.6 Fagområde	
ATC-kode: C07AB14 Virkestoffnavn: Landiololhydroklorid (betablokker, selektiv) Handelsnavn: Raploc Legemiddelform: Konsentrat til injeksjonsvæske og pulver til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Amomed Pharma GmbH (1)		☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i>		☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:		Hjerte- og karsykdommer	
		1.4 Tag (merknad)					
		☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:					
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					

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Supraventrikulær takykardi (SVT):

SVT er den vanligste rytmeforstyrrelsen i hjertet, og den omfatter flere ulike rytmeforstyrrelser. Supraventrikulær betyr den delen av hjertet som utgjøres av forkamrene (atriene), mens den øvrige delen av hjertet er hjertekamrene (ventriklene). Takykardi betyr at hjertet slår raskt og at pulsen er høy. Dersom slagene ikke er altfor raske (< 200 slag/minutt), vil forkammer og hjertekammer vanligvis trekke seg sammen i normal rekkefølge. En slik tilstand kan oppleves ubehagelig, men den er oftest ufarlig. Forbigående anfall med slik hurtig puls kalles paroksysmal (anfallsvis) supraventrikulær takykardi (2).

Dersom forkamrene pumper svært hurtig, kan det ved noen rytmeforstyrrelser være vanskelig for hjertekamrene å henge med. Da kan den situasjonen oppstå at de to delene av hjertet arbeider uavhengig av hverandre. Om det skjer, vil hjertet pumpe mindre effektivt, og det kan være nødvendig med behandling for å gjenopprette en felles rytme. Atrieflimmer og –flutter er eksempler på en slik tilstand. (2).

Ofte vet vi ikke hva som utløser anfall med hurtig forkammerrytme. Det kan være sykdommen i seg selv, men hjerterytmene kan også påvirkes av nervesignaler til hjertet og hormoner i blodet. Både fysisk og psykisk stress kan utløse rytmeforstyrrelse (2).

De fleste som plages av anfallsvis rask hjerterytm lever normale liv uten noen form for begrensninger. Men noen kan også ha underliggende hjertesykdom som trenger behandling. Anfall med hurtig forkammerrytme kan ramme alle, fra friske barn og ungdommer til hjertesyke eldre (2).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som har SVT.

Atrieflimmer eller –flutter:

Ved atrieflimmer eller –flutter utløses elektriske impulser i atriene mye raskere enn normalt. Dette fører til atriene trekker seg sammen raskere, ofte så raskt at de ikke rekker mer enn så vidt å starte på hver sammentrekning. Samtidig slipper ikke AV-knuten gjennom alle disse raske impulsene, og hovedkamrene vil derfor trekke seg sammen langsommere enn atriene. Forkammer og hovedkammer følger altså hver sin rytme. Dette gjør at hjertets pumping av blod blir mindre effektiv (3).

Atrieflimmer og –flutter har samme årsaker, forskjellen ligger i at forkammeret trekker seg raskere sammen ved atrieflimmer. Atrieflimmer kan opptre hos yngre voksne, spesielt har det vært mye fokus på økt forekomst hos personer som driver utholdenhetstrening. Atrieflimmer er imidlertid relativt sjelden før 60-årsalderen (3).

Atrieflimmer er den vanligst forekommende hjerterytmeforstyrrelse av klinisk betydning og rammer anslagsvis 100 000 pasienter i Norge (prevalens 1,5 – 2 %) (4).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for diagnostisering, forebygging og behandling av supraventrikulær takykardi og atrieflimmer eller –flutter.

Behandling av SVT:

Dersom vagusstimulerende prosedyrer (karotistrykk, Valsalva-manøver, finger i halsen) ikke gir omslag til sinusrytme, kan adenosin gis som rask intravenøs bolusinjeksjon i stor perifer vene. Som alternativ til adenosin kan man forsøke verapamil intravenøst, forutsatt at pasienten ikke står på behandling med betareseptorantagonist. Metoprolol intravenøst kan også være et alternativ, men ikke hvis pasienten bruker eller allerede har fått verapamil. Videre behandlingsmuligheter inkluderer elektrokonvertering eller ytterligere legemiddelbehandling (f.eks. flekainid intravenøst) (5).

Behandling av atrieflimmer eller –flutter:

Ved varighet > 48 timer bør antikoagulasjon gis (warfarin eller tilsvarende perorale antikoagulantia). Når pasient har vært tilfredsstillende antikoagulert i minst 3-4 uker kan elektrokonvertering forsøkes etterfulgt av 3-4 nye uker med antikoagulasjon. For å regulere frekvens av atrieflimmer gis verapamil intravenøst etterfulgt av verapamil tabletter. Alternativt metoprolol intravenøst etterfulgt av metoprolol tabletter. Ved hjertesvikt er digoksin og/eller amiodaron førstevalg. Medikamentell konvertering kan alternativt forsøkes med flekainid intravenøst eller som tabletter (4).

Virkningsmekanisme

Landiololhydroklorid er en svært selektiv β_{a1} -adrenoreseptorantagonist (selektiviteten for β_{a1} -reseptorblokkade er 255 ganger høyere enn for β_{a2} -reseptorblokkade) som hemmer

	de positive kronotrope effektene av katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) på hjertet, der beta ₁ -reseptorene hovedsakelig befinner seg. Landiololhydroklorid, som andre betablokkere, anses å redusere det sympatiske drivet, slik at hjerterytmen reduseres, den spontane utløsningen av «ektopiske pacemakere» reduseres, ledningsevnen reduseres og den refraktære perioden til AV-knuten økes (1).
Tidligere godkjent indikasjon	Landiololhydroklorid er indisert ved (1): - supraventrikulær takykardi og for rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig. - ikke-kompensatorisk sinustakykardi der den raske hjerterytmen etter legens vurdering krever spesielle tiltak. Landiololhydroklorid er ikke indisert til bruk ved kroniske tilstander.
Mulig indikasjon	Samme som tidligere godkjent indikasjon.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år som har gjennomgått hjerteoperasjon (N = 58 pasienter)	Landiolol perfusion over 120 minutes in incremental doses: 0.5, 1, 2, 5 and 10 $\mu\text{g/kg/min}$. Doses are modified every 20 minutes.	Placebo perfusion is sodium chloride NaCl 0.9% over 120 minutes in incremental doses : 0.03, 0.06, 0.12, 0.3 and 0.6 mL/kg/h. Doses are modified every 20 minutes. Perfusion are similar in landiolol group to preserve blind.	Tissular resaturation speed measured by somatic near-infrared spectroscopy (NIRS) at 20, 40, 60, 80, 100 and 120 minutes.	NCT03779178 , fase III	Avsluttet desember 2019
Pasienter 20 – 90 år som gjennomgår CABG ¹ (N = 100)	Intra- og perioperativ administrasjon av landiololhydroklorid	1. Postoperativ administrasjon av bisoprolol 2. Placebo	Incidence of postoperative atrial fibrillation	JPRN-UMIN000002489 , fase III	Avsluttet desember 2011
Pasienter 20 – 85 år som gjennomgår spiserørskreftoperasjon (N = 100)	Postoperativ administrasjon av landiololhydroklorid	Placebo	Incidence of postoperative atrial fibrillation	JPRN-UMIN000010648 , fase III	Avsluttet april 2016

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Søket identifiserer flere Cochrane-rapporter og metodevurderinger publisert siste tre år om effekt av ulike behandlingsmetoder for arytmier og atrieflimmer. Matsuishi Y, Mathis BJ, Shimojo N, Kawano S, Inoue Y. Evaluating the Therapeutic Efficacy and Safety of Landiolol Hydrochloride for Management of Arrhythmia in Critical Settings: Review of the Literature. Vasc Health Risk Manag. 2020;16:111-123. Walter E, Heringlake M. Cost-Effectiveness Analysis of Landiolol, an Ultrashort-Acting Beta-Blocker, for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation for the Germany Health Care System. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(4):888-897. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev 2019;(9):CD013438. Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery using low-dose landiolol: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2017;42:1-6.

¹ CABG = Coronary Artery Bypass Grafting

Metodevarsel	Ingen relevante identifisert

4. Referanser

- (1) Statens legemiddelverk. Preparatomtale – Raploc, Legemiddelsøk. [oppdatert 25. mai 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10510.pdf
- (2) Norsk Helseinformatikk. Supraventrikulær takykardi (SVT). [oppdatert 22. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/hjertearytmier/supraventrikular-takykardi-svt/>
- (3) Norsk Helseinformatikk. Atrieflimmer og –flutter. [oppdatert 4. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/hjertearytmier/atrieflimmer-og-flutter/>
- (4) Norsk legemiddelhåndbok. Atrieflimmer. [oppdatert 9. mai 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T8.4.1.1/Atrieflimmer>
- (5) Norsk legemiddelhåndbok. Paroksysmale supraventrikulære takykardier. [oppdatert 9. mai 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T8.4.1.3/Paroksysmale_supraventrikul%C3%A6re_takykardier

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_075
Metodens tittel:	Landiololhydroklorid (Raploc)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Bettina Blosse
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AOP Orphan Pharmaceuticals
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Bettina.Blosse@aoporphan.com +46705786100

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Raploc (landiolol) er en intravenøs beta-blokker med begrenset negativ inotrop effekt, indisert til behandling av supraventrikulær takykardi og for rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig. Samt ikke-kompensatorisk sinustakykardi der den raske hjerterytmen etter legens vurdering krever spesielle tiltak. Landiolol er ikke indisert til bruk ved kroniske tilstander. Landiolol er beregnet til intravenøs bruk i overvåket telemetri-setting. Bare godt kvalifisert helsepersonell bør administrere landiolol. Dosen av landiolol bør justeres individuelt. Understreker at bruksområdet for Raploc er begrenset til pasienter med behov for intensivbehandling og ikke må forveksles med den generelle gruppe av pasienter med

supraventrikulær tachycardi, atrieflimmer og atrieflutter, bruksområdet er mye mer begrenset enn hva som beskrives i metodevarselet.

Raploc har vært brukt i Japan i over 15 år, men ble først introdusert og godkjent av EMA i Europa i 2016. Legemiddelet er nå tilgjengelig i 24 europeiske land.

I sammelignbare nordiske land har Raploc («Rabibloc» i Sverige, Danmark og Finland) ikke vært gjennomgått for en HTA/metodevurdering da legemiddelet utelukkende er et sykehusprodukt med begrenset bruksområde og ikke vil bedømmes utifra en helseøkonomisk modell.

Hensikten med dette innspillet er å presisere at bruksområdet til Raploc utelukkende er i akutt situasjoner der andre alternative betablokkere har begrensninger som følge av farmakodynamisk profil med tilhørende klinisk betydning. (se punkt 7). Derav også begrenset aktuell pasientpopulasjon.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:
Perioperativt, postoperativt eller andre tilstander der pasienter med behov for akutt reduksjon av ventrikkelfrekvens der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel med begrenset negativ inotrop effekt er ønskelig.

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

Beskriv kortfattet:
Betablokkere har vært i klinisk bruk siden 1960-talet og er en utprøvd og veldokumentert legemiddelgruppe. Betablokkere (i laveste dose) er førstevalg ved akutt atrieflimmer hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (LVEF<40%) i henhold til ESC guidelines fra 2020.
Medikamenter som per i dag brukes til akutt reduksjon av ventrikkelfrekvens er for eksempel betablokkere (e.g atenolol, metoprolol - t ½ = 3-7 timer) , kalsiumantagonist (e.g verapamil - t

$\frac{1}{2}$ = 2-5 timmar), amiodarone (e.g cordarone - $t \frac{1}{2}$ = 20-48 dagar med aktive metaboliter) eventuelt digoxin.

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:

Rapbloc har en ulik farmakokinetisk profil sammenlignet med andre i.v betablokkere. Raploc er en ultraselektiv betablokker med høy kardioselektivitet (β_1/β_2 255:33) hvilket mellom annet begrenser den negative inotrope effekten. Landiolol er en ren S-enantiomer av molekylet og har ingen effekt på kalsium- og natrium- kanaler og har følgelig begrenset negativ inotrop effekt og begrenset effekt på blodtrykk. Landiolol har en veldig kort halveringstid ($t \frac{1}{2}$) = 4 minutter som medfører at eventuelle bivirkninger kan justeres via nedtitrering av infusjonen. Eventuelle bivirkninger med hypotensjon og bradykardier er reversible og doseavhengige. Landiolol skiller seg også fra andre betablokkere ved at den ikke har pharmacochaperoning effekt (ikke tap av effekt og ikke rebound effekt). Landiolol metaboliseres i plasma uten aktive metabolitter og har lav protein binding. (L. Plosker et al. Drugs. 2013; 73: 959-977)

Andre tilgjengelige i.v betablokkere har lavere grad av kardioselektivitet, lengre tid til innsettene effekt, lengre halveringstid, negativ inotrop effekt og kan medføre uønsket hypotensjon. Den farmakodynamiske profilen til landiolol vil således gi klinikere et ekstra behandlingsalternativ hos pasienter med behov for akutt reduksjon av ventrikkelfrekvens, der andre betablokkere har sine begrensninger som følge av nevnte farmakodynamiske ulikheter. For eksempel ved hjertesvikt vil profilen til landiolol med begrenset negativ inotrop effekt og begrenset effekt på blodtrykk medføre et nyttig tillegg for klinikere sammenlignet med konvensjonelle betablokkere. Videre vil den korte halveringstiden til landiolol medføre at en raskt kan skifte terapeutisk strategi ved behov. Landiolol har også spesifikk doseanbefaling for pasienter med nedsatt funksjon i venstre ventrikkle (LVEF < 40 %, CI < 2,5 l/min/m², NYHA klasse III – IV), f.eks. etter hjertekirurgi, ved iskemi eller ved septiske tilstander. (Raploc SPC oppdatert september 2020)

Studier: Landiolol har i kliniske studier blitt sammenlignet med mellom annet amiodarone, digoxin og diltiazem. Data foreligger fra studier med pasienter i postoperativ behandling og profylakse av atrieflimmer ved hjerte kirurgi (også hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkle funksjon), fra studier ved andre kirurgiske inngrep og andre akutte situasjoner som f.eks pasienter med sepsis.

I tillegg til data ift. frekvensreduksjon har en også effektendepunkt på konversjon til sinusrytme ved behandling av sinustakykardi eller SVT-er.

Det foreligger også studier for landiolol hos pasienter med kronisk hjertesvikt og atrieflimmer/flutter.

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

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

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

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

Metoden har hatt MT i Norge siden 12.08.2016

10. Andre kommentarer

Hensikten med innspillet er å presisere at bruksområdet til Raploc utelukkende er i akutt situasjoner der andre alternative betablokkere har begrensninger som følge av farmakodynamisk profil med tilhørende klinisk betydning. (se punkt 7). Derav også begrenset aktuell pasientpopulasjon.

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:

AOP Orphan er MT innehaver av Raploc.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: ID2020_075 Landiololhydroklorid (Raploc) til behandling av supraventrikulær takykardi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Landiolol hydroklorid er en ultrakortidsvirkende beta1 selektiv betablokker for intravenøs administrasjon. Vi har ingen erfaring med medikamentet ved St. Olavs.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Behovet for medikamentet anses å være lite i hjertemedisinsk sammenheng, muligens noe større innen thoraxanestesi og andre perioperative settinger. Esmolol som har samme virkningsprofil har vært på markedet i 20 år, er uregistert og brukes lite.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ut fra litteraturen er landiolol mer potent og noe mer kortidsvirkende enn esmolol (Brevibloc). Esmolol har sporadisk vært brukt for frekvenskontroll av atrieflimmer og atrieflutter hos pasienter med høy risiko for negativ inotrop effekt av vanlig betablokker. Landiolol skal være mer beta1 selektiv enn esmolol kan muligens gi enda mindre risiko for hemodynamisk ugunstige effekter i akuttsammenheng.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Jeg kan ikke se behov for prioritert metodevurdering. Medikamentet ansees etablert og er nevnt som et av mange alternativ for frekvenskontoll i de nylig oppdaterte Europeiske retningslinjer for behandling av atrieflimmer. Jeg kan ikke se behov for metodevurdering.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ole Rossvoll	Seksjonsoverlege Klinikk for hjertemedisin	St.Olavs hospital

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

Forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_075

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff til intravenøs bruk

Saksnummer 172-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_076 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk terapi. (Metodevarsel)

Innledning:

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om test som er relevant for valg av oppstart av legemiddelbehandlingen. Dette varselet skal sees i sammenheng med metoden; «[ID2020_093](#) Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel.»

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Nytt virkestoff
- Selpercatinib er en kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne avanserte eller metastatiske kreftformer.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Har MT i USA, og er under vurdering hos EMA.
- Per dags dato har ingen RET-rettet terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.
- Rapporteres at om lag 1-2 % av pasienter med NSCLC har fått påvist RET-endringer.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én multisenter, randomisert, åpen klinisk studie. Åpen, randomisert fase III-studie mot pemetrexedkombinasjoner, som har PFS som hovedutfallsmål, estimeres avsluttet i april 2026.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Companion diagnostiks - se metodevarsel fra FHI: (Tilhørende diagnostikk - ID2020_093)
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

- Har ingen erfaring med metoden, men er kjent med at det pågår studier.
- Det er behov for forbedringer av behandlingen til denne pasientgruppen.
- Når/hvis studieresultater viser at prognosen forbedres for denne pasientgruppen er det aktuelt å prioritere den for metodevurdering. Foreløpig foreligger det ikke tilstrekkelig publisert kunnskap for å gjøre en metodevurdering.
- Immunkjemoterapi (pemetrexed-karboplatin-pembrolizumab) er innført og er standard terapi i dag.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering til bedre kunnskapsgrunnlag foreligger

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

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 (28.09.2020).
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.
- Relevant metode som bør prioriteres - foreløpige data tyder på god effekt og lite bivirkninger. Innen omtalen av "Dagens behandling" skrives kun om stadium III - men denne behandlingen vil være aktuell for stadium IV (og forsåvidt for et lite antall pasienter i stadium III der kurativ behandling ikke er mulig).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.10.2020

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk terapi			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått MT i USA av US Food and Drug Administration (FDA)(1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XE (proteinkinase-hemmer) Virkestoffnavn: selpercatinib Legemiddelform: Til oral bruk MT-søker/innehaver: Eli Lilly (1, 2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; lungekreft
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør rundt 9 % av alle nye tilfeller av kreft. Lungekreft deles inn i to undergrupper; småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC). I 2018 ble det diagnostisert 3351 nye lungekrefttilfeller i Norge. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet var 71 år. Røyking er antatt årsak til lungekreft i 8 av 10 tilfeller, men andre risikofaktorer som innpusting av asbeststøv og radongass kan også bidra til utvikling av sykdommen (3). Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30%) (4).

Det rapporteres at om lag 1-2 % av pasienter med NSCLC har fått påvist RET-endringer (5).

Dagens behandling

Per dags dato har ingen RET-rettet terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2020 (4). Dagens behandling er avhengig av sykdommens stadium, sykdommens spredning og pasientens allmenntilstand. Ved lokalavansert sykdom (stadium III) er operasjon som regel ikke mulig å gjennomføre på grunn av at tumoren vurderes som kirurgisk utilgjengelig. Dersom pasientens allmenntilstand er god, legges det opp til helbredende strålebehandling, vanligvis i kombinasjon med cellegift. I spesielle tilfeller vil det være aktuelt å forbehandle med cellegift og strålebehandling for å forsøke å gjøre svulsten operabel. Dersom pasientens allmenntilstand er dårlig tilbys det livsforlengende behandling, i form av strålebehandling eller cellegift (6).

Virkningsmekanisme	Selpercatinib er en kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne avanserte eller metastatiske kreftformer. Selpercatinib blokkerer flere isoformer av RET-mutasjoner og villtype RET, samt VEGFR1 og VEGFR3 (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk terapi (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: FHI har utarbeidet eget metodevarsel for «Companion diagnostics».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én multisenter, randomisert, åpen klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥12 år med avanserte solide svulster, inkludert RET-fusjonspositive solide svulster, MTC og andre svulster med RET-aktivering (estimert N = 970)	Selpercatinib administrert oralt	N/A	Maksimalt tolerert dose i løpet av de første 28 dagene med behandling	NCT03157128 , Fase I/II	Pågående rekruttering Estimert avsluttet mai 2022
Voksne med avansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv NSCLC (estimert N = 400)	Selpercatinib administrert oralt	1. Pemetrexed gitt intravenøst (IV) pluss utforskerens valg av	Progresjonsfri overlevelse	NCT04194944 , Fase III	Pågående rekruttering Estimert avsluttet april 2026

		karboplatin IV eller cisplatin IV med eller uten pembrolizumab IV. 2. Pemetrexed administrert IV pluss utforskerens valg av karboplatin IV eller cisplatin IV med pembrolizumab IV.			

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (9).

4. Referanser

1. Selpercatinib. Specialist Pharmacy Service. [publisert 14.02.20, oppdatert 26.06.20] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selpercatinib/>.
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 25-28 May 2020, European Medicines Agency [oppdatert 26.05.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting_en.pdf [
3. Lungekreft. Kreftregisteret. [Oppdatert 03.03.2020, lest 22.07.20] Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. [Publisert 04.2020, lest 07.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf> /attachment/inline/450508a9-68f7-41b4-82a0-144671df907d:e53212ee751e4e77e55d1d09f30023275e1af6fd/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf.
5. Ackermann CJ, Stock G, Tay R, Dawod M, Gomes F, Califano R. Targeted Therapy For RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Development And Future Directions. Onco Targets Ther. 2019;12:7857-7864. Published 2019 Sep 24. doi:10.2147/OTT.S171665. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576143/>.
6. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret, 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-lungekreft.pdf>
7. Retevmo (selpercatinib) for the Treatment of RET-Driven Cancers. Clinical trials Arena. [Lest 22.07.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/retevmo-selpercatinib/>.
8. Selpercatinib for RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer (ID3743) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10618). [oppdatert 14. mai 2020; lest 09. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10618/documents>
9. Selpercatinib for metastatic RET fusion-positive non-small cell lung cancer Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27907. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/selpercatinib-for-metastatic-ret-fusion-positive-non-small-cell-lung-cancer/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_076: Selpercatinib til behandling av avansert RET-positiv NSCLC	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen – utover kjennskap til at det pågår kliniske studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er behov for forbedringer av behandlingen til denne gruppen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Når/hvis studieresultater viser forbedring av prognosen til denne pasientgruppen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Foreløpig gjør det ikke det.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Immunkjemoterapi (pemetrexed-karboplatin-pembrolizumab) er innført og er standard terapi i dag.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Helse Bergen HF Lungeavdelingen

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

Avvente nasjonal metodevurdering til bedre kunnskapsgrunnlag foreligger

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_076

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (28.09.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Relevant metode som bør prioriteres - foreløpige data tyder på god effekt og lite bivirkninger. Innen omtalen av "Dagens behandling" skrives kun om stadium III - men denne behandlingen vil være aktuell for stadium IV (og forsåvidt for et lite antall pasienter i stadium III der kurativ behandling ikke er mulig).

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.10.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff

Saksnummer 173-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling, samt selpercatinib til behandling i monoterapi av voksne og unge ≥ 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk terapi. (Metodevarsel)

Innledning:

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med et metodevarsel om test som er relevant for valg av oppstart av legemiddelbehandlingen. Dette varselet skal sees i sammenheng med metoden; «[ID2020_093](#) Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel.»

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Nytt virkestoff
- Selpercatinib er en kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne avanserte eller metastatiske kreftformer.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Har MT i USA, og er under vurdering hos EMA.
- Per dags dato har ingen RET-rettet terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.
- Kreft i skjoldbruskkjertelen er en sjelden kreftform. Medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som utgår fra c-cellene i skjoldbruskkjertelen utgjør 5-10 % av tilfellene. RET-mutasjoner har vært påvist i tumorvev hos 40-60 % av sporadiske MTC-pasienter.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én multisenter, randomisert, åpen klinisk studie. Åpen, randomisert fase III-studie mot cabozantinib og vandetanib, som har PFS og TFFS (Treatment Failure-Free Survival) som hovedutfallsmål, estimeres avsluttet i desember 2024.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Companion diagnostiks - se metodevarsel fra FHI: (Tilhørende diagnostikk - ID2020_093)
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for skjoldbruskkjertelkreft (thyroideakreft), oppdatert 06/2017. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.10.2020

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Selpercatinib: - Til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling. - Som monoterapi for behandling av voksne og unge ≥ 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk terapi.			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått MT i USA av US Food and Drug Administration (FDA)(1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XE (proteinkinase-hemmer) Virkestoffnavn: selpercatinib Legemiddelform: Til oral bruk MT-søker/innehaver: Eli Lilly (1, 2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Skjoldbruskkjertelkreft
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i skjoldbruskkjertelen er en sjelden kreftform. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. I 2018 ble det diagnostisert 408 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, i 2018 var det 294 kvinner og 114 menn som fikk diagnosen. Halvparten av de som rammes er under 50 år. Medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som utgår fra c-cellene i skjoldbruskkjertelen utgjør 5-10 % av tilfellene (3).

RET-mutasjoner har vært påvist i tumorvev hos 40-60 % av sporadiske MTC-pasienter (1).

Dagens behandling

Per dags dato har ingen RET-rettet terapi blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i skjoldbruskkjertelen oppdatert i 2017 (4). Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, medikamentell tyroksinbehandling for å undertrykke tyreoidastimulerende hormon (TSH-suppresjon) og vekst av skjoldbruskkjertel, radioaktivt jod og utvendig strålebehandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Ved de mer avanserte kreftsvulstene der det ikke foreligger fjernspredning, kan det være aktuelt å gi kombinasjon av utvendig strålebehandling og cellegiftbehandling før kirurgi. Ved utbredt kreftsykdom er behandlingen lindrende strålebehandling og eventuelt lindrende kirurgi. Profylaktisk thyroidektomi anbefales for alle med RET-mutasjon (3, 4).

Virkningsmekanisme	Selpercatinib er en kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller. Selpercatinib er rettet mot RET-drevne avanserte eller metastatiske kreftformer. Selpercatinib blokkerer flere isoformer av RET-mutasjoner og villtype RET, samt VEGFR1 og VEGFR3 (5).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling. Som monoterapi for behandling av voksne og unge ≥ 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk terapi (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☒ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: FHI har utarbeidet eget metodevarsel for «Companion diagnostics».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én multisenter, randomisert, åpen klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 12 år med avanserte solide svulster, inkludert RET-fusjonspositive solide svulster, MTC og andre svulster med RET-aktivering. (estimert N = 970)	Selpercatinib administrert oralt	N/A	Maksimalt tolerert dose i løpet av de første 28 dagene med behandling	NCT03157128 , Fase I/II	Pågående rekruttering Estimert avsluttet mai 2022
Pasienter ≥ 12 år med inoperabel RET-mutert	Selpercatinib administrert oralt	1. Cabozantinib administrert oralt	Treatment Failure-Free Survival (TFFS) og	NCT04211337 , Fase III	Pågående rekruttering

lokalavansert eller metastatisk MTC. (estimert N = 400)		2. Vandetanib administrert oralt	progresjonsfri overlevelse		Estimert avsluttet desember 2024
3.2 Metodevurderinger og –varsel					
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.				
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).				
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).				

4. Referanser

- Selpercatinib. Specialist Pharmacy Service. [publisert 14.02.20, oppdatert 26.06.20] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selpercatinib/>.
- Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 25-28 May 2020, European Medicines Agency [oppdatert 26.05.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-may-2020-meeting_en.pdf [
- Kreft i skjoldbruskkjertelen. Kreftlex. [lest 22.07.20] Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Skjoldbruskkjertel>.
- Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. [publisert 06.2017, lest 07.2020] Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram/Thyroideakreft%20\(skjoldbruskkjertelkreft\)%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/9394e408-76fb-4946-93a6-b824288774cd:1d8071863b957d6d54e616d91c7125a0b9012f6e/Thyroideakreft%20\(skjoldbruskkjertelkreft\)%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyroideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram/Thyroideakreft%20(skjoldbruskkjertelkreft)%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/9394e408-76fb-4946-93a6-b824288774cd:1d8071863b957d6d54e616d91c7125a0b9012f6e/Thyroideakreft%20(skjoldbruskkjertelkreft)%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf).
- Retevmo (selpercatinib) for the Treatment og RET-Driven Cancers. Clinical trials Arena. [Lest 22.07.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/retevmo-selpercatinib/>.
- Selpercatinib for treating advanced thyroid cancer with RET alterations (ID3744) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10614). [oppdatert 15. mai 2020; lest 09. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10614/documents>
- Selpercatinib for advanced thyroid cancer with RET alterations. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26736. Tilgjenglig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/selpercatinib-for-advanced-thyroid-cancer-with-ret-alterations/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_077

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for skjoldbruskkjertelkreft (thyroideakreft), oppdatert 06/2017

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.: 41632198

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:

Saksnummer 174-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_078 Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektabel kolorektal kreft. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse: Pembrolizumab forventet brukt som behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) metastatisk kolorektal kreft (CRC).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Har MT i USA, og er til vurdering i EMA.
- I henhold til retningslinjen har pasienter med metastatisk CRC med MSI vist i fase II studier å respondere på immunterapi med pembrolizumab og nivolumab. FDA har nylig godkjent immunterapi for pasienter med MSI-H svulst som har vært gjennom standard behandling, men det er ikke godkjent ennå i Europa.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier. Åpen, randomisert kontrollert, fase-III studie (mot standardbehandling), med PFS og OS som primære utfallsmål estimeres avsluttet i desember 2021.
- For indikasjonen dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft foreligger også oppdrag på Nivolumab (Opdivo), ID2017_022.
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt):

- Firma; MSD
- Foreslår en forenklet vurdering løp D, andre forenklinger. Keytruda er et etablert legemiddel som nå har gjennomgått 10 hurtige metodevurderinger og vist god effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved flere tumortyper. En forenklet vurdering vil være vil kunne gi raskere tilgang til ny effektiv og tolerabel behandling til denne pasientgruppen.
- Per dags dato foreligger det et unntak for bruk under metodevurdering på pasientgruppenivå for behandling med PD-1 hemmer i andre linje for MSI-H pasienter med metastatisk kolorektal kreft. Et slikt unntak understreker det store behovet denne pasientgruppen har for ny behandling. Ved innføring av Keytruda for tidligere ubehandlet metastatisk og MSI-H kolorektal kreft flyttes behandlingen av immunterapi fra andre linje til første linje og vil omfatte få nye pasienter hvert år. Budsjettkonsekvenser ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen vil derfor være begrenset.
- Finnes per dags dato ingen nasjonale retningslinjer som beskriver behandling av ubehandlede mCRC pasienter med MSI-H siden dette er den første nye metoden for denne pasientgruppen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

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 kreft i tykktarm og endetarm (oppdatert september 2019).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektarbar kolorektal kreft			
1.1 Oppsummering Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA [1].			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, pulver til konsentrat til infusjonsvæske. MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	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 Kommentar: -		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: - ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pembrolizumab er forventet brukt som behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) metastatisk kolorektal kreft (CRC). Kolorektal kreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformene i Norge [2]. Det ble registrert 4428 nye tilfeller av kolorektal kreft i Norge i 2018 [3]. Antall tilfeller av tykktarmskreft har vært økende de siste årene. Desto eldre man blir, desto større er sjansen for å utvikle kreft i tykktarmen. Rundt 85 prosent oppstår etter 60-års alder [2]. Om lag 3–5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR) [4]. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning. 5-års overlevelse ved fjernspredning er 10-15% [4].

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for tykk- og endetarmskreft er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2019 [4]. Kjemoterapi anses som den viktigste komponenten av behandlingen. Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress.

- Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) gir 1. linjebehandling med EGFR-hemmer kombinert med infusjonsregimene FOLFIRI eller FOLFOX størst tumorregress.
- Dersom tumor er RAS mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og tumorregress er ønskelig finnes flere kjemoterapikombinasjoner, ev. i kombinasjon med bevacizumab.
- For pasienter som ikke er velegnet for antistoffbehandling kan FLOX/FLIRI være et alternativ.
- Eldre pasienter eller pasienter hvor det ikke er viktig å få tumorregress kan etter vurdering tilbys kapecitabin, eventuelt i kombinasjon med bevacizumab, eller nordisk FLV.
- Dersom tumor er BRAF mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør det i 1. linje vurderes trippelregimet FOLFOXIRI i kombinasjon med bevacizumab.

I henhold til retningslinjen har pasienter med metastatisk CRC med MSI vist i fase II studier å respondere på immunterapi med pembrolizumab og nivolumab (501). I USA har FDA nylig godkjent immunterapi for pasienter med MSI-H svulst som har vært gjennom standard behandling, men det er ikke godkjent ennå i Europa [4].

Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1). Pembrolizumab binder til PD- 1 og hemmer signaloverføringen noe som resulterer i aktivering av pasientens eget T-celle-medierte immunsystem mot kreftceller. Pembrolizumab administreres intravenøst [5].
Tidligere godkjent indikasjon	Keytruda (pembrolizumab) er fra tidligere godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, og nyrecellekarsinom. For fullstendig omtale se prepratomtalen for Keytruda [5].
Mulig indikasjon	For the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC) [1,7].
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (en randomisert, fase-III studie, og ikke-randomisert, fase-II studie).

Populasjon (N=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft (N=308).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Dagens standardbehandling (deltakerne får 1 av 6 mulige standard kjemoterapiregimer; mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumab, mFOLFOX6+cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI+bevacizumab, eller FOLFIRI+cetuximab).	<u>Primære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS). <u>Sekundært:</u> totalrespons (ORR).	NCT02563002 KEYNOTE-177-studie. Åpen, randomisert kontrollert, fase-III studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i desember 2021.
Voksne pasienter (≥18 år) med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft som har fått minst 1 linje med behandling (N=124).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Ingen.	<u>Primært:</u> totalrespons (ORR). <u>Sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), sikkerhet, disease control rate, ++	NCT02460198 KEYNOTE-164-studie. Åpen, fase-II studie uten kontrollarm.	Resultater foreligger. Publikasjoner foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	For indikasjonen dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft har vi identifisert 1 bestilling (Nivolumab (Opdivo), ID2017_022). Pembrolizumab, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (se NyeMetoder.no).
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [6].
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- [1] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Pembrolizumab. [hentet 18 august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- [2] Tykktarmskreft og endetarmskreft. NHI.no. [oppdatert 9 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/>
- [3] Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
- [4] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet. [oppdatert september 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/produkter/_attachment/inline/4a5fa48e-8d76-4618-98b3-43af5a85b76e:4c4a29f71e7a68ff93a19dd82848f36a49abff81/IS-2849%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm.pdf
- [5] Preparatomtale Keytruda. European medicines agency. [hentet 18 august 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- [6] Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency ID1498. NICE. [oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10420>
- [7] Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 20-23 July 2020. Hentet 27.08.2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-july-2020-meeting_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_078
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVI MAGE- OG TARMKREFT - Førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektebar kolorektal kreft.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Sylvi Nguyen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD (Norge) AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Sylvi.nguyen@merck.com / 902 98 309

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
I metodevalget til ID2020_078 er det foreslått hurtig metodevurdering (CUA). MSD ønsker å foreslå en forenklet vurdering løp D, andre forenklinger. Leveutsiktene for CRC har gjennomgått en stadig forbedring de siste 30 årene. Overlevelse etter fem år er 90 % for pasienter som opereres for lokalisert sykdom, cirka 76 % for pasienter med spredning til lymfeknuter, men kun 13% for pasienter med fjernspredning (Kreftlex). Fase III-studien (Keynote-177), som ligger til grunn for søknaden om ny indikasjon for Keytruda til metastatisk mismatch-repair deficiency-high (MSI-H) kolorektal kreft (mCRC), viser en signifikant forbedring og dobling av progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons

(DoR) for pasienter behandlet med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi. Studien viser også en forbedret bivirkningsprofil sammenlignet med kjemoterapi samt bedret livskvalitet.

MSI-H CRC uttrykker 10-100 ganger så mange somatiske mutasjoner som MSI-stabil tumor, og har en høy grad av tumorinfiltrerende lymfocytter noe som henger sammen med immunrespons. MSI-H forekommer i en liten fraksjon av pasienter med mCRC. I årsrapporten for tykk- og endetarmskreft 2019 rapporteres det at færre enn 10 pasienter ble diagnostisert med mCRC MSI-H i 2019. I 2016-2018 var det 8-28 nye pasienter med CRC MSI-H.

Per dags dato foreligger det et unntak for bruk under metodevurdering på pasientgruppenivå for behandling med PD-1 hemmer i andre linje for MSI-H pasienter med metastatisk kolorektal kreft. Et slikt unntak understreker det store behovet denne pasientgruppen har for ny behandling. Ved innføring av Keytruda for tidligere ubehandlet metastatisk og MSI-H kolorektal kreft flyttes behandlingen av immunterapi fra andre linje til første linje og vil omfatte få nye pasienter hvert år. Budsjettkonsekvenser ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen vil derfor være begrenset.

Keytruda er et etablert legemiddel som nå har gjennomgått 10 hurtige metodevurderinger og vist god effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved flere tumortyper. En forenklet vurdering vil være vil kunne gi raskere tilgang til ny effektiv og tolerabel behandling til denne pasientgruppen.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

En lang rekke indikasjoner er regulatorisk godkjent i EMA og Norge.

Beslutningsforum har godkjent ulike indikasjoner i Norge. Per 14.10.2020 er følgende godkjent av Beslutningsforum:

- ID-nr 2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom
- ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft
- ID-nr 2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
- ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom
- ID-nr 2017_060: Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av blærekreft (urotelkarsinom).
- ID-nr 2018_043: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.

- ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
- ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

To ytterligere indikasjoner er ferdigstilt hos Legemiddelverket og skal til Beslutningsforum for nye metoder i løpet av kort tid.

- ID2018_125: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.
- ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 25.11.2015

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hele Norge

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

Beskriv kortfattet:

Foreløpig indikasjonstekst er: *KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.*

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

Beskriv kortfattet:

I de nasjonale retningslinjene for tykktarm og endetarm (publisert 09/2019) anbefales ulike kombinasjoner av kjemoterapi som førstelinjebehandling for pasienter med tykk- og endetarmskreft. Behandlingene anses som palliativ behandling. Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress. Valg av kombinasjonsterapi avhenger av RAS status, pasientens allmenntilstand, toleranse for antistoffbehandling og alder. Det finnes per dags dato ingen nasjonale retningslinjer som beskriver behandling av ubehandlede mCRC pasienter med MSI-H siden dette er den første nye metoden for denne pasientgruppen.

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:

Ved en median oppfølgingstid på 32,4 måneder (24,0 - 48,3), viser fase III-studien Keynote-177 en signifikant gevinst i PFS ved behandling med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi med henholdsvis mPFS på 16,5 måneder vs. 8,2 måneder (HR 0,60, 95% KI: 0,45-0,80) respektivt. Studien viser en statistisk signifikant forbedret varighet av respons hos pasienter behandlet med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi, der henholdsvis 83% mot 35% fremdeles hadde respons etter 24 måneder.

Behandling med Keytruda viser en forbedret bivirkningsprofil sammenlignet med kjemoterapi. For behandling med Keytruda ble det observert 22% legemiddelrelaterte bivirkninger (grad 3-5), sammenlignet med 66% for pasienter behandlet med kjemoterapi. Resultater fra pasientrapporterte utfall målt gjennom EORTC QLQ-C30 GHS/QoL i Keynote-177 viser forbedrete helserelaterte livskvalitet over tid ved behandling med Keytruda, sammenlignet med kjemoterapi som viser en forverring av helserelaterte livskvalitet over tid.

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

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

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

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

Metoden omfatter en ny indikasjon for Keytruda. Metoden er under vurdering hos EMA.

10. Andre kommentarer

Mikrosatelitt ustabilitet (MSI) er en genetisk tilstand der det forekommer høy grad av mutasjoner i arvematerialet på grunn av tap av DNA reparasjonsproteiner (mismatch repair deficiency/dMMR). Fire DNA reparasjonsproteiner jobber vanligvis sammen i par om å reparere slike DNA skader (MLH1/PMS2/MSH2/MSH6). Ved funksjonstap av et eller flere av disse proteinene kan ikke rammeforskyvningsmutasjoner som ofte forekommer i DNA mikrosatelitter av repetitivt DNA, korrigeres effektivt. Dette forårsaker mikrosatelitt ustabilitet (MSI). Tumor med høy grad av mikrosatelitt ustabilitet (MSI-H) uttrykker 10-100 ganger mer neo-antigener enn mikrosatelitt stabile (MSS) svulster og er assosiert med høyt

nivå at tumor infiltrerende lymfocytter (TILs) og høyt uttrykk av sjekkpunkt molekyler slik som PD-L1 (Llosa, et al. *Cancer Discov.* 2015;5:43-51). Disse tumorene er ofte derfor også mer følsomme for immunterapi. MSI-H er ansett som en prediktiv biomarkør for sjekkpunkthemmere

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

MSD (Norge) AS markedsfører Keytruda.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_078

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet. [oppdatert september 2019].

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Kreftlegemiddel overført fra folketrygden i 2017

Saksnummer 175-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Virkestoff med MT i Norge siden 15.05.2018.
- Foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst tre randomiserte kliniske studier.
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av nevroendokrine svulster (NET), utgitt i 2018. Ved små, ikke-funksjonelle og asymptomatiske P-NET, kan først observasjon vurderes uten behandling, og kirurgi vurderes i hvert enkelt tilfelle. Hos pasienter der svulsten har spredd seg eller ikke er egnet for kirurgisk fjerning er somatostationanaloger og kjemoterapi aktuell behandling i førstelinje, og everolimus, sunitinib og radioaktive isotoper (PRRT) aktuelt i senere behandlingslinjer.
- Det er finns minst to ferdigstilte nasjonale metodevurderinger av andre metoder for den samme indikasjonen; ID2016_065, og refusjonsvedtak everolimus.
- Statens legemiddelverk anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:
Ingen innspill.

Helse Nord RHF:
Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:
Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Faglig innspill er gjort i fellesskap etter forespørsel fra Helsedirektoratet (se under).
Samlet vurdering / prioritering: SLV sin anbefaling om forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging ved nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet som oppdateres under høsten 2020. (Kan ev. også omfatte handlingsprogram for bukspyttkjertelkreft)
- Helsedirektoratet har mottatt ett faglig innspill til denne metoden:
 - Pasienter med nevroendokrin kreft er en svært heterogen gruppe.
 - Kun et fåtall av pasienter med nevroendokrine pancreassvulster er aktuelle for kjemoterapi med streptozocin/5-FU.

NYE METODER

- At krefttypen er sjelden, at det er stor variasjon i forløpet hos den enkelte, og at levetiden hos de fleste er relativt lang, gjør det vanskelig å organisere studier som kan gi gode effektmål. Dette preger hele fagfeltet nevroendokrin kreft.
- Erfaring etter 10-år med bruk av streptozocin er at dette kan ha en meget god og langvarig effekt på utvalgte pasienter.
- Inkludere referanser som anbefales tatt med i vurderingen – se vedlegget for disse.

Finansieringsdivisjonen: Fikk MT i 2018. Ikke blitt metodevurdert tidligere. Til IV-bruk og ikke blitt vurdert for finansieringsansvar. Finansieringsansvar: RHF.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Streptozocin (Zanosar) til behandling av vaksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulstar (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter eit virkestoff som er marknadsført i Noreg. Streptozocin (Zanosar) fekk marknadsføringsløyve i Noreg 15.05.2018 (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01A D04

Virkestoffnamn:
Streptozocin

Handelsnamn: Zanosar

Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske

MT-søkar/innehavar:
Keocyt

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Anna: *diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetenesta
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Anna:

1.6 Fagområde

Kreftsjukdommar; mage- og tarmkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderingar

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenkla vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Inga metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerheit relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvensar
☐ Ethiske vurderingar
☐ Organisatoriske konsekvensar
☐ Anna

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

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Nevroendokrine svulstar (NET) går ut frå hormonproduserande celler og oppstår vanlegvis i fordøyingssystemet. Om lag 14 % av svulstane utgår frå bukspyttkjertelen (pankreas) (2). Median alder ved diagnose er 65 år. Nevroendokrine svulstar frå pankreas (P-NET) blir delte i to hovudgrupper; funksjonelle med kliniske symptom relatert til hormonproduksjon, og dei meir vanlege ikkje-funksjonelle. Blant dei funksjonelle svulstane er insulinom vanligast, følgd av gastrinom. Dei fleste NET veks langsamt med få eller ingen symptom i den tidlege fasen, når dei gir symptom har dei ofte allereie spreidd seg (metastasert) (3). Prognosen er avhengig av kor svulsten går ut frå, kor aggressiv den er og kor mykje den har spreidd seg. For pasientar kor P-NET har spreidd seg til leveren er overlevinga etter 5 år om lag 33 % (4). Jamfør Kreftregisteret var det 909 tilfelle av bukspyttkjertelkreft i Noreg i 2018 (5), om lag 1-2 % av desse er NETs.

Dagens behandling

Det føreligg nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av NET, utgitt i 2018 (3). Ved små, ikkje-funksjonelle og asymptomatiske P-NET, kan ein først vurdere observasjon utan behandling, og kirurgi blir vurdert i kvart enkelt tilfelle. Hos pasientar kor svulsten har spreidd seg eller ikkje er eigna for kirurgisk fjerning er somatostationanalogar (ocreotide/lanreotide) og kjemoterapi (streptozocin + 5-fluorouracil (5FU) eller temozolomid + kapecitabin) aktuell behandling i førstelinje, og everolimus, sunitinib og radioaktive isotopar (PRRT) aktuelt i seinare behandlingslinjer.

Verknadsmekanisme

Streptozocin verkar ved at legemiddelet går gjennom ei spontan spalting som produserer reaktive metyl-karboniumion. Ved å alkylere DNA gir desse alvorlig DNA-skade som fører til celledød. Skaden på DNA kan i tillegg føre til andre kromosomendringar.

Tidligare godkjent indikasjon

Ikkje aktuelt

Indikasjon

Systemisk behandling av vaksne pasientar med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics

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

- ☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden vil ikkje medføre bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis)

Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst tre randomiserte kliniske studiar.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Pasientar med PNET (n=84)	Streptozocin + 5FU	Streptozocin	Responsrate, overleving	Uklart	Avslutta (1980), publikasjon føreligg
Pasientar med avansert PNET (n=105)	Streptozocin + 5FU	Streptozocin + doxorubicin, klorozotocin	Responsrate, overleving	Uklart	Avslutta (1992), publikasjon føreligg
Pasientar med avansert, inoperabel NET frå pankreas eller GI (n=86)	Capecitabine + streptozocin	Capecitabine + streptozocin + cispatin	Responsrate, PFS, OS	NCT00602082 , fase II	Avslutta (2014), publikasjon føreligg

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er finnest minst to ferdigstilte nasjonale metodevurderingar av andre behandlingsmetodar som er omfatta av same indikasjon (ID2016_065 , og refusjonsvedtak everolimus)
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	Det finst minst ei relevant internasjonalt systematisk oversikt (6)
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert

4. Referansar

1. Preparatomtale Zanosar: Statens legemiddelverk. [oppdatert 31.07.2018]. Tilgjengeleg frå: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10960.pdf>
2. Boyar Cetinkaya R, et al., Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. Neuroendocrinology 2017; 104(1): 1-10.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet: Helsedirektoratet. [oppdatert 22.06.2018]. Tilgjengeleg frå: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/nevroendokrine-svulster/nevroendokrine-svulster-etter-organlokalisasjon/pankreas>
4. Bergestuen DS, et al., Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. Scand J Gastroenterol 2009; 44(9): 1084-91.
5. Tall/statistikk frå Kreftregisteret. [besøkt 19.08.2020]. Tilgjengeleg frå: <https://sb.kreftregisteret.no/insidens>
6. Valle J, et al., A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. Cancer Treatment Reviews 2014; 40 (3):376-389

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
18.09.2020	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_ID2020_079 Streptozocin (Zanosar) i kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Faglig innspill er gjort i fellesskap etter forespørsel fra Helsedirektoratet: Øyvind Hauslo, This-Evensen på Rikshospitalet og Sørbye på Haukeland har sendt et innspill til dette metodevarselet fra norsk nevroendokrine tumor gruppe. Så har nå på en måte gitt innspill fra HMN da jeg undertegnet med St.Olavs hospital som arbeidsgiver

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øyvind Hauslo	Overlege gastroenterolog	St.Olavs hospital

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

SLV sin anbefaling om forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_079

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging ved nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet. Oppdateres høst 2020. (Kan ev. også omfatte handlingsprogram for bukspyttkjertelkreft)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Vi har i denne saken fått innspill fra fagmiljøet. (Hele innspillet sendes retningslinjese sekretariatet i Hdir).

Pasienter med nevroendokrin kreft er en svært heterogen gruppe der pasienter med tilsynelatende lik utbredelse og likt utgangspunkt for sin kreft kan ha svært forskjellig forløp. De fleste pasienter lever allikevel relativt lenge etter at de har fått sin diagnose. Kun et fåtall av pasienter med nevroendokrine pancreassvulster er aktuelle for kjemoterapi med streptozocin/5-FU.

At krefttypen er sjelden, at det er stor variasjon i forløpet hos den enkelte, og at levetiden hos de fleste er relativt lang, gjør det vanskelig å organisere studier som kan gi gode effektmål. Dette preger hele fagfeltet nevroendokrin kreft.

Erfaring etter 10-år med bruk av streptozocin er at dette kan ha en meget god og langvarig effekt på utvalgte pasienter.

Vi har fått innspill til referanser som anbefales tatt med i vurderingen av streptozocin:

Systematiske metaanalyser:

Wong MH, Chan DL, Lee A, Li BT, Lumba S, Clarke SJ, Samra J, Pavlakis N. Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Chemotherapy in Advanced and Metastatic Neuroendocrine Tumor (NET). PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0158140. doi: 10.1371/journal.pone.0158140. PMID: 27362760; PMCID: PMC4928873.

Randomiserte kontrollerte studier

Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4897-904. doi: 10.1200/JCO.2005.03.616. PMID: 16051944.

Observasjonsstudier

Shibuya H, Hijioka S, Sakamoto Y, Ito T, Ueda K, Komoto I, Kobayashi N, Kudo A, Yasuda H, Miyake H,

Arita J, Kiritani S, Ikeda M, Imaoka H, Ueno M, Kobayashi S, Furuta M, Nagashio Y, Murohisa G, Aoki

T, Matsumoto S, Motoya M, Azemoto N, Itakura J, Horiguchi S, Yogi T, Kawagoe T, Miyaoka Y, Imamura F, Senju M, Arioka H, Hara K, Imamura M, Okusaka T. Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus on weekly regimens and monotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Oct;82(4):661-668.

doi:

10.1007/s00280-018-3656-y. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30054710.

Clewemar Antonodimitrakakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):345-53. doi: 10.1159/000439086. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26279284.

Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, Takamoto T, Hashimoto T, Okusaka T, Morizane C, Ito T, Imamura M. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol*.

2015 Jul;50(7):769-75. doi: 10.1007/s00535-014-1006-3. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25348496; PMCID: PMC4493796.

Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1253-62. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.005. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935542.

Krug S, Boch M, Daniel H, Nimphius W, Müller D, Michl P, Rinke A, Gress TM. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLoS One*. 2015 Dec 2;10(12):e0143822. doi: 10.1371/journal.pone.0143822. PMID: 26630134; PMCID: PMC4668106.

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4762-71. doi: 10.1200/JCO.2004.04.024. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):248. PMID: 15570077.

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

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:

Fikk MT i 2018, til IV-bruk og ikke blitt vurdert for finansieringsansvar og ikke blitt metodevurdert tidligere. Finansieringsansvar RHF

Saksnummer 176-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_080 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase (JAK1-hemmer).
- Administreres peroralt (depottabletter).
- Psoriasisartritt er en kronisk, autoimmun, inflammatorisk leddbetennelse som kan oppstå hos personer med hudsykdommen psoriasis.
- Dagens behandlingsmål er å redusere betennelsesreaksjoner i ledd, sener og bindevev for å forebygge permanente skader på ledd samt lindre smerter og redusere hudsymptomer.
- Ca. 2% av befolkningen har psoriasis og om lag 10% av disse får psoriasisleddgikt.
- Det foreligger ingen nasjonale faglige retningslinjer for behandling av psoriasisartritt.
- Identifisert to fase III studier estimert ferdig henholdsvis 2024 og 2022.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er bruk for flere virkningsmekanismer for medikamentell behandling ved PsA. Jak-hemming er virkemekanisme som kan gi remisjon hos ellers terapieresistente RA-pasienter, kanskje spesiell effekt på subjektive sykdomsmål. Dette vil være nyttig hvis tilfelle for PsA-pasienter også. Når det gjelder andre etablerte alternativer vises til EULAR-anbefalinger for behandling av PsA. Xeljanz (jak 1,2,3-hemmer) er iflg. Felleskatalogen godkjent til bruk ved PsA, men ikke tatt i bruk så vidt jeg vet (ikke metodegodkjent?). Fra RA har vi erfaring med at Xeljanz og Olumiant kan ha ulik effekt/bivirkning hos samme pasienter, dvs det kan være nyttig med flere jak-hemmende preparater. Det foreligger anbefaling for PsA i regi av Norsk revmatologisk forening. Denne er ikke revidert/publisert i Nasjonal veileder i revmatologi enda.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering kan være nyttig å utføre, men kunnskapsgrunnlaget synes usikkert.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA44 Virkestoffnavn: Upadacitinib Handelsnavn: Rinvoq Legemiddelform: Depottabletter MT-søker/innehaver: AbbVie Ltd (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasisartritt (PsA) er en kronisk, autoimmun, inflammatorisk leddbetennelse som kan oppstå hos personer med hudsykdommen psoriasis. PsA tilhører gruppen av revmatiske betennelsessykdommer som blir kalt spondyloartritter. Sykdommen kan være mild men hos noen utvikler den seg til en alvorlig leddgikt som kan innvirke betydelig på livskvalitet. Vel 2 % av befolkningen har psoriasis og om lag 10 % av disse får psoriasisleddgikt. Sykdommen starter oftest mellom 30 og 50 års alder ([3](#), [4](#))

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for behandling av psoriasisartritt. Norsk Elektronisk Legehåndbok ([5](#)) følger i stor grad EULARs anbefalinger([11](#))

Behandlingsmålet er å redusere betennelsesreaksjoner i ledd, sener og bindevev for å forebygge permanente skader på ledd samt å lindre smerter og redusere hudsymptomer. Nivå på behandlingen avgjøres av antall involverte ledd og grad av inflammasjon.

Når ikke egenbehandling med kosthold, mye fysisk aktivitet og opphold i varme strøk er tilstrekkelig gis medikamentell behandling, i følgende rekkefølge ([5](#)):

1. NSAIDs (diklofenak, naproxen, ibuprofen), alternativt Cox-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib) eller evt paracetamol. På dette stadiet kan også gis lokalinjeksjon av kortikosteroid i affisert(e) ledd.
2. DMARDs, ikke biologiske (sulfasalazin, metotrexat, leflunomid, azathioprin, etretinat, apremilast*)
3. Biologiske DMARDs:
 - TNF-hemmere (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, certolizumab) eller
 - Interleukinhemmere (ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab)
 - JAK-hemmere (tofacitinib*)

Behandling med interleukinhemmere vurderes når andre sykdomsdempende biologiske legemidler ikke har gitt tilstrekkelig effekt. Upadacitinib inngår i gruppen JAK-hemmere.

Valg av substans og preparat følger LIS sine anbefalinger etter anbud. ([5](#))

Virkningsmekanisme	Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser. JAK-enzymene deles i fire grupper, 1-4 og det er primært JAK1-enzym som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1(1).
Tidligere godkjent indikasjon	Rinvoq er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Rinvoq kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat. (1)
Mulig indikasjon	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)(8).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

To randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde studier pågår.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons på minst ett syntetisk DMARD brukt i minst 3 mnd (N=1705)	Upadacitinib 15 eller 30 mg peroralt en gang daglig i 12 uker. Placebo for adalimumab subkutan annenhver uke	Adalimumab subkutan injeksjon hver annen uke og placebotablett per oralt en gang daglig	Andel pasienter som oppnår respons på ACR 20 (7), definert som minst 20% reduksjon i forhold til ved studiestart på sykdomsaktivitet	NCT03104400 , M15-572 SELECT-PsA 1 Fase III	Datainnsamling på RCT-studien avsluttet sept 2019. Studien fortsetter med Upadacitinib til alle grupper til august 2024
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons på minst ett biologisk DMARD brukt i minst 3 mnd. (N = 649)	Upadacitinib 15 eller 30 mg peroralt en gang daglig i 12 uker	Placebotablett en gang daglig i 12 uker	Andel pasienter som oppnår respons på ACR 20, definert som minst 20% reduksjon i forhold til ved studiestart på sykdomsaktivitet	NCT03104374 , M15-554 SELECT-PsA 2 Fase III	Datainnsamling på RCT-studien avsluttet juli 2019. Studien fortsetter deretter med Upadacitinib til alle grupper for evaluering av sikkerhet og bivirkninger fram til april 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger en norsk metodevurdering for virkestoffet, men med annen indikasjon, Se Nye metoder ID2019_098 . Det foreligger tre norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff, Se Nye metoder ID2017_084 , ID2015_024 og ID2015_002
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Upadacitinib er foreslått metodevurdert for psoriasisartritt av NICE, Juni 2020 (8). Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt over effekt og sikkerhet ved annen indikasjon (RA) (9).
Metodevarsel	Det foreligger et metodevarsel i Norge på Upadacitinib på annen indikasjon. Se Nye metoder ID2019_98

4. Referanser

1. Rinvoq, Preparatomtale. Oppdatert 29.04.2020.
Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
2. Upadacitinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 17.august 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
3. Psoriasisartritt, Norsk Helseinformatikk. Hentet 17.08.2020 fra <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisgikt/?page=1>
4. Psoriasisartritt, Diakonhjemmets sykehus. Hentet 17.08.2020 fra <https://diakonhjemmetsykehus.no/behandlinger/psoriasisartritt>
5. Psoriasisartritt, Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 17.08.2020 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/psoriasisartritt/>
6. Nye Metoder, aktuelt 25.04.2016. Hentet 17.08.2020 fra <https://nyemetoder.no/nyheter/innforer-ikke-legemiddel-mot-psoriasis-og-psoriasisartritt>
7. Felson DT et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials.
The committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheumat.1993 Jun;36(6):729-40
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8507213/>
8. Upadacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs (ID2690). NICE, suggested remit June 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10666/documents>
9. Song GG and Lee YH, 2020.Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Zeitschrift f'r Rheumatology 79, 103-111.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-019-0601-3>
10. Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). MedNytt, Statens Legemiddelverk 20.09.2019.
https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_098
11. Ogdie A, Coates LC and Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar; 59(Suppl 1): i37-i46
12. Anskaffelser, avtaler og anbefalinger. Sykehusinnkjøp, Legemidler. Hentet 20.08.2020 fra <https://sykehusinnkjop.no/legemidler#les-mer-om-hver-enkelt-anbefaling-her>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_080: Upadacitinib til behandling av PsA	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Har ikke forkunnskaper om klinisk utprøving eller praksis for upadacitinib
Er det klinisk behov for metoden?	Ja det er bruk for flere virkningsmekanismer for medikamentell behandling ved PsA
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring med jak-hemmere (men ikke upadacitinib) ved revmatoid artritt, ingen erfaring ved PsA
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Jak-hemming er virkemekanisme som kan gi remisjon hos ellers terapieresistente RA-pasienter, kanskje spesiell effekt på subjektive sykdomsmål. Dette vil være nyttig hvis tilfelle for PsA-pasienter også.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker, jeg kjenner kun de pågående studier som er nevnt i utsendte metodevarsel. Men kan ekstrapolere (?) fra Xeljanz-kunnskap, jfr nedenfor
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Viser til EULAR-anbefalinger for behandling av PsA. Xeljanz (jak 1,2,3-hemmer) er iflg Felleskatalogen godkjent til bruk ved PsA men ikke tatt i bruk så vidt jeg vet (ikke metodegodkjent?) Fra RA har vi erfaring for at Xeljanz og Olumiant kan ha ulik effekt/bivirkning hos samme pasienter, dvs det kan være nyttig med flere jak-hemmende preparater.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det foreligger anbefaling for PsA i regi av Norsk revmatologisk forening (som jeg har skrevet). Denne er ikke revidert/publisert i Nasjonal veileder i revmatologi enda

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tor Magne Madland	Overlege	Revmatologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering kan være nyttig å utføre, men kunnskapsgrunnlaget synes usikkert.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_080

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon

Saksnummer 177-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase (JAK1-hemmer).
- Administreres peroralt (depottabletter).
- Ankyloserende spondylitt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk antiinflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen.
- Prevalensen i europeisk befolkning er mellom 0,15% og 0,5%.
- Identifisert to fase III studier hvor den ene er publisert med resultater og den andre er estimert ferdig i 2023.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (2) .			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA44 Virkestoffnavn: Upadacitinib Handelsnavn: Rinvoq Legemiddelform: Depottabletter MT-søker/innehaver: AbbVie Ltd (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ankyloserende spondylitt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk antiinflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men også perifere ledd kan rammes. Betennelse i et av leddene nederst i ryggen med strukturforandringer påvist ved røntgen er et av diagnosekriteriene. Sykdommen kjennetegnes først og fremst ved morgenstivhet i ryggen og i mindre grad av smerter. Typisk er at smerter og stivhet bedres ved aktivitet, men ikke ved hvile. Sykdommen er hyppigst hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis før 40 års alder. Tilstanden innebærer økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til ben (entesitt). (3)
Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner. Prevalensen i europeisk befolkning er mellom 0,15 og 0,5%.

Dagens behandling

I 2006 ble det etablert et internasjonalt samarbeid for utarbeidelse av anbefalinger for diagnostikk og behandling. Disse er diskutert av norske eksperter og presentert i [Tidsskrift for den Norske legeforening, 2007 \(4\)](#). Svakheten med denne konsensusanbefalingen er at det ble besluttet å ikke ta med biologiske legemidler og at evidensen for anbefalingene er svak. Det var imidlertid stor grad av enighet blant ekspertene om følgende:

Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut er sentralt i behandlingen.

1.linjebehandling med legemidler omfatter NSAIDs (naproxen, ibuprofen, diklofenac) inkludert Cox-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib) ved behov kombinert med intraartikulære kortikosteroidinjeksjoner.

Ikke-biologiske DMARDs anbefales ikke ved entestitt og generelt ikke ved aksial affeksjon (ryggsøyle/brystkasse). Det er dokumentert at disse ikke har effekt. Det er også dokumentert at kontinuerlig bruk av NSAIDs har marginalt bedre effekt på sykdommen enn behovsbehandling, og frarådes derfor på grunn av økt risiko for bivirkninger.

Biologiske DMARDs, både TNF-hemmere og interleukinhemmere er vist å gi effekt på sykdomsaktivitet ved AS. Norsk etablert praksis er at biologiske legemidler er indisert hos pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av to ulike NSAIDs. Valg av substans og preparat følger LIS sine anbefalinger etter anbud. (5)

Upadacitinib inngår i gruppen Januskinase (JAK) hemmere, som hemmer flere interleukiner via hemming av JAK1.

Ingen virkestoff i denne gruppen er godkjent for indikasjon AS.

Virkningsmekanisme	Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser. JAK-enzymene deles i fire grupper, 1-4 og det er primært JAK1-enzym som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1(1).
Tidligere godkjent indikasjon	Rinvoq er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Rinvoq kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat. (1)
Mulig indikasjon	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

To randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde studier pågår.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv AS, røntgenverifisert som har hatt inadekvat respons på minst ett biologiske DMARD og et løp med pasienter med axial spondylitt uten røntgenfunn og uten krav til tidligere bruk av bDMARD (N=690)	Upadacitinib 15mg peroralt en gang daglig	Placebotablett for Upadacitinib per oralt en gang daglig	ASAS 40 respons ved uke 14, definert som minst 40% bedring i forhold til ved studiestart på minst 3 av 4 områder (selvrapportert helse, ryggsmerte, funksjon, betennelsesaktivitet) og ingen forverring på fjerde område	NCT04169373 M19-944 SELECT-AXIS 2 Fase III	Februar 2023
Voksne pasienter med aktiv AS som har hatt inadekvat respons på minst to NSAIDS over en periode på minst 4 uker ved maks tolererte dose eller som har kontraindikasjon eller intoleranse for NSAIDS (N = 187)	Upadacitinib 15mg peroralt en gang daglig i 14 uker	Placebotablett en gang daglig i 14 uker	ASAS 40 respons ved uke 14, definert som minst 40% bedring i forhold til ved studiestart på minst 3 av 4 områder	NCT03178487 M16-098 SELECT-AXIS 1 Fase III	Datainnsamling avsluttet januar 2019. Resultater publisert i Lancet Des 2019 (6)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med annen indikasjon, Se Nye metoder ID2019_098 . Det foreligger en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med annet virkestoff, Se Nye metoder ID2015_024
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt over sikkerhet ved bruk av Janus kinas hemmere ved inflammatorisk sykdom: Olivera et al 2020. (7)
Metodevarsel	Det foreligger et metodevarsel i Norge på Upadacitinib på annen indikasjon. Se Nye metoder ID2019_98

4. Referanser

1. Rinvoq, Preparatomtale. Oppdatert 29.04.2020. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
2. Upadacitinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 17.august 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
3. Ankyloserende spondylitt. Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 20.08.2020 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/#reference-11>
4. Dagfinrud H et al. Bekhterevs sykdom – en konsensus om diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3209-12.
5. Anskaffelser, avtaler og anbefalinger. Sykehusinnkjøp, Legemidler. Hentet 20.08.2020 fra <https://sykehusinnkjop.no/legemidler#les-mer-om-hver-enkelt-anbefaling-her>
6. van der Heijde et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394(10214):2108-2117.
7. Olivera PA et al. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Disease or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Metaanalysis. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1554-1573.e12.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i document
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_081

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon

Saksnummer 178-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke har hatt effekt, eller etter minimum en tidligere behandling når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflaterespetoren PD-1 (programmed cell death-1).
- Hodgkin lymfom (HL) er en type lymfekreft.
- I 2018 var det 154 personer som fikk Hodgkin lymfom. Prognosen er god, særlig hos yngre pasienter. 60-80% helbredes.
- Det vil trolig være færre enn 10% av pasientene med HL som er aktuelle for behandling med pembrolizumab.
- Behandlingsanbefalinger for klassisk HL er gitt i nasjonale faglige retningslinjer og er sist oppdatert i 2019.
- Identifisert en fase III studie (estimert ferdig juli 2025), en fase II studie hvor publikasjon foreligger og en fase I-II studie hvor publikasjon foreligger.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet er vedlagt):

Lymfom utgjør i dag cirka 4 % av alle nye krefttilfeller i Norge og er således en sjelden kreftform. Lymfom deles inn i Hodgkin lymfom og non-Hodgkin lymfom, men omfatter totalt sett over 30 undergrupper. Omlag 80-85% av pasientene blir helbredet, men det er også et antall som lever med sykdommen over lang tid og som vil kreve flere behandlingslinjer. Ca. 95% av de som fikk diagnosen Hodgkin lymfom i 2019 hadde klassisk Hodgkin lymfom (cHL).

Klassisk HL har ofte høyt uttrykk av PD-L1 og PD-L2. Dette varselet omfatter en linjeutvidelse til andrelinjebehandling for voksne og barn, basert på fase III-studien Keynote-204. Keynote-204 er en fase III studie for pasienter med R/R cHL og sammenlikner behandling med pembrolizumab vs brentuximab vedotin (BV) (SOC). Primært endepunkt som var PFS pr uavhengig komite, viser en signifikant forbedring ved bruk av pembrolizumab vs BV. Ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen for bruk i andre linje forventes det at pasientene flyttes fra tredje linje til en tidligere linje. Størrelse på pasientpopulasjonen vil sannsynligvis være tilsvarende den som i dag får behandling i tredje linje. Budsjettkonsekvensene forventes derfor å være svært begrensede. Det er forventet totalt 10-15 pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

I metodevarslet foreslås en forenklet vurdering av Pembrolizumab for andre linjebehandling av cHL. En forenklet vurdering vil være ressurs sparende og vil kunne gi raskere tilgang til effektiv behandling med lengre responsvarighet for denne pasientgruppen. Gitt liten pasientpopulasjon og begrenset budsjettpåvirkning, støtter MSD forslaget om en forenklet vurdering ved Løp D slik at pembrolizumab flyttes til en tidligere behandlinglinje.

NYE METODER

Immunterapi er allerede godkjent for behandling av R/R cHL der brentuximab vedotin har vært forsøkt. Denne nye indikasjonsutvidelsen vil gi mulighet til å bruke pembrolizumab tidligere og på linje med BV slik at det er flere alternativer for pasientene.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering. Finnes svært lite publisert.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales ikke.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer (oppdatert 9 januar 2019) og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (oppdatert mai 2020) kan påvirkes. Ser behov for nasjonal metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [8] og US Food and Drug Administration (FDA).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, pulver til konsentrat til infusjonsvæske. MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom, også kalt lymfekreft, oppstår i lymfeceller og er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Lymfekreft deles vanligvis opp i det som kalles Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL). I 2018 var det 154 personer (92 menn og 62 kvinner) som fikk HL [2]. Det er størst hyppighet i aldersgruppene 10-30 år og over 60 år [3]. Prognosen er god, særlig hos yngre pasienter. De fleste pasienter med Hodgkins sykdom (60–80 prosent) helbredes. Andre lever i årevis ved livsforlengende og lindrende kjemoterapi og strålebehandling [3]. I 2010 responderte om lag 90 % av pasientene på førstelinjebehandling, hvor om lag 10 % fortsatt hadde progresjon [4]. Det vil derfor trolig være færre enn 10 % av pasientene med HL som er aktuelle for behandling med pembrolizumab [4].

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for klassisk HL er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i januar 2019 [5]. For pasienter med residiverende eller refraktær klassisk HL etter ASCT (autolog stamcelletransplantasjon) er ulike kjemoterapiregimer et alternativ. Brentuksimab vedotin er et nyere behandlingsalternativ som er tatt i bruk for noen pasienter [6]. PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab) er et nytt behandlingsalternativ med immunologisk effekt. Mange pasienter i palliativ situasjon vil respondere på gjentatte regimer som Brentuksimab vedotin, CEKP, BOP, gemcitabin, og trofosamid. Lokal strålebehandling kan gi god palliasjon ved kjemoresistent sykdom [5].

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1). Pembrolizumab binder til PD-1 og hemmer signaloverføringen noe som resulterer i aktivering av pasientens eget T-celle-medierte immunsystem mot kreftceller. Pembrolizumab administreres intravenøst [1].

Tidligere godkjent indikasjon

Keytruda (pembrolizumab) er fra tidligere godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom (bare hos voksne), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, og nyrecellekarsinom. Se prepratortalen for Keytruda [1].

Mulig indikasjon

Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (en randomisert, fase-III studie, og ikke-randomiserte, fase-II studier).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL (N=304).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Brentuksimab vedotin (1,8 mg/kg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	<u>Primære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS). <u>Sekundært:</u> totalrespons (ORR).	NCT02684292 KEYNOTE-204-studie. Åpen, randomisert kontrollert, fase-III studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juli 2025.
Voksne pasienter (≥18 år) med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL der behandling med ASCT og/eller brentuksimab vedotin har vært mislykket (N=211)	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 24 sykluser).	Ingen.	<u>Primære:</u> totalrespons (ORR), sikkerhet. <u>Sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR), +	NCT02453594 KEYNOTE-087-studie. Åpen, fase-II studie uten kontrollarm.	Publikasjoner foreligger.
Barn (6 måneder – 17 år) med tilbakevendende melanom, lymfom, solid svulst, klassisk HL, eller MSI-H solid svulst (N=310).	Pembrolizumab (startdosering 2 mg/kg i.v. hver 21 dager)	Ingen.	<u>Primære:</u> totalrespons (ORR), sikkerhet. <u>Sekundære:</u> AUC for pembrolizumab, +	NCT02332668 KEYNOTE-051-studie. Åpen, fase I-II studie uten kontrollarm.	Publikasjon foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	For indikasjonen tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL har vi identifisert 2 bestillinger, hvor en av de gjelder pembrolizumab (for status se NyeMetoder ID2017_005 , ID2016_030). Brentuksimab (komparator i KEYNOTE-204-studien) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014_002 , ID2017_003). Pembrolizumab, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (se NyeMetoder.no).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [7].
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- [1] Preparatomtale Keytruda. European medicines agency. [hentet 18 august 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- [2] Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- [3] Hodgkins sykdom. Store medisinske leksikon. [oppdatert 18 juli 2019]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/Hodgkins_sykdom
- [4] Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom (HL). Statens legemiddelverk. [oppdatert 18 januar 2017]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2017_005_Varsel.pdf
- [5] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Helsedirektoratet. [oppdatert 9 januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- [6] Hurtig metodevurdering Keytruda (pembrolizumab) for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom. Statens legemiddelverk. [oppdatert 1 november 2017]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport%20Pembrolizumab%20Hodgkins%20lymfom.pdf>
- [7] Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 1 prior therapy [ID1557]. NICE. [oppdatert 6 august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10485>
- [8] Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 22-25 June 2020. [Hentet 26 august 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
23.09.2020	Endring i tittelen

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_082
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVII

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

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

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Lymfom utgjør i dag cirka 4 % av alle nye krefttilfeller i Norge og er således en sjelden kreftform. Lymfom deles inn i Hodgkin lymfom og non-Hodgkin lymfom men omfatter totalt sett over 30 undergrupper. Omlag 80-85% av pasientene blir helbredet, men det er også et antall som lever med sykdommen over lang tid og som vil kreve flere behandlingslinjer. Overlevelsen er samlet sett god med opp mot 90% 5-års relativ overlevelse for Hodgkin lymfom. I 2017 var det rapportert 15 menn og 10 kvinner som døde av HL (https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/lymfom/). I 2019 var det registrert 128 nye pasienter som fikk diagnosen Hodgkin lymfom (ca 95% av disse er klassisk Hodgkin lymfom (CHL). Insidensen for HL har to topper. Både barn og voksne kan utvikle HL. For den yngstealdersgruppen (18-39 år) er overlevelsen nær 100%, men for den eldste pasientgruppen (60 - 90 år) synker overlevelsen til 66% i løpet av de fem første årene etter diagnose (årsrapport 2019: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-

lymfoide-maligniteter.pdf). For gruppen av HL som ikke lar seg helbrede (15-20%) og får tilbakefall eller er refraktære til 1L behandling er kjemoterapi og autolog (autoSCT) stammcelletransplantasjon behandlingsvalget. For R/R pasienter som ikke er egnet for autoSCT (alder og komorbiditeter) er brentuximab vedotin (BV) et behandlingsalternativ. BV benyttes i dag også etter tilbakefall fra AutoSCT. Klassisk HL har ofte høyt uttrykk av PD-L1 og PD-L2. Pembrolizumab er en programmed death-1 (PD-1) inhibitor med potent antitumoraktivitet hos pasienter med refraktær eller residiverende cHL. Mai 2017 godkjente det europeiske legemiddelkontoret pembrolizumab for behandling av pasienter med R/R cHL, eller de som har fått tilbakefall etter ≥3 tidligere behandlingslinjer, basert på resultater fra fase II-studien KEYNOTE-087. (Godkjent av beslutningsforum ID-2017_005). Denne varselet omfatter en linjeutvidelse til andrelinjebehandling for voksne og barn, basert på fase III-studien Keynote-204.

Keynote-204 er en fase III studie for pasienter med R/R cHL og sammenlikner behandling med pembrolizumab vs BV (SOC). Primært endepunkt som var PFS pr uavhengig komite, viser en signifikant forbedring ved bruk av pembrolizumab vs BV.

Ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen for bruk i andre linje forventes det at pasientene flyttes fra tredje linje til en tidligere linje. Størrelses på pasientpopulasjonen vil sannsynligvis være tilsvarende den som i dag får behandling i tredje linje. Budsjettkonsekvensene forventes derfor å være svært begrensede. Det er forventet totalt 10-15 pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

I Metodevarslet som ble publisert på nye Metoder, foreslås en forenklet vurdering av Pembrolizumab for andre linjebehandling av cHL. Budsjettkonsekvenser ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen vil være svært liten. En forenklet vurdering vil være ressurs sparende og vil kunne gi raskere tilgang til effektiv behandling med lengre responsvarighet for denne pasientgruppen. Gitt de skisserte fakta om en ganske liten pasientpopulasjon og den begrensede budsjettpåvirkningen, støtter MSD forslaget om en forenklet vurdering ved Løp D. Det vil si, vurderingen av å flytte behandlingslinje.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: En lang rekke indikasjoner er regulatorisk godkjent i EMA og Norge. Beslutningsforum har godkjent ulike indikasjoner i Norge. Per 14.10.2020 er følgende godkjent av Beslutningsforum:

- ID-nr 2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom
- ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft
- ID-nr 2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
- ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom
- ID-nr 2017_060: Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av blærekreft (urotelkarsinom).
- ID-nr 2018_043: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
- ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
- ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

To ytterligere indikasjoner er ferdigstilt hos SLV og skal til Beslutningsforum for nye metoder i løpet av kort tid

- ID2018_125: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.
- ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 25.11.2015

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hele Norge

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

Beskriv kortfattet:

Indikasjonen er under behandling i EMA og foreløpig indikasjonstekst er: "Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option."

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

Beskriv kortfattet:

Vi foreslår forenklet løp D, slik at pembrolizumab flyttes til en tidligere behandlinglinje.

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

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

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

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

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

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

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse for Keytruda. Metoden er under vurdering hos EMA.

10. Andre kommentarer

Immunterapi er allerede godkjent for behandling av R/R cHL der brentuximab vedotin har vært forsøkt. Denne nye indikasjonsutvidelsen vil gi mulighet til å bruke pembrolizumab tidligere og på linje med BV slik at det er flere alternativer for pasientene.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

MSD innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab).

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_082 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke har hatt effekt eller etter minimum en tidligere behandling når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner ikke metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Nei
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei - Finnes svært lite publisert og effekt og sikkerhet
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Dorota Wojcik	Seksjonsoverlege, dr.med	Barneonkologi – Barne- og ungdomsklinikken i Bergen

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

Nasjonal metodevurdering anbefales ikke.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_082

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Helsedirektoratet. [oppdatert 9 januar 2019]. Og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (oppdatert mai 2020)

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 (lymfomer)/Borghild Svorken (barnekreft)

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Kreftlegemiddel overført fra folketrygden 2017. Ny indikasjon

Saksnummer 179-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_083 Avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA i juli 2020.
- Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1).
- I Norge ble det i 2018 meldt om 1748 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinleder og urinrør. Avansert blærekreft omfatter ca. 25% av tilfellene og kun et utvalg av disse vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med avelumab.
- Behandlingsanbefalinger ved blærekreft er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft (oppdatert mars 2020).
- Identifisert en fase III studie estimert ferdig i juni 2021.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Metastatisk urotelialt carcinom er forbundet med dårlig prognose. 1. linjes platinumbasert kjemoterapi har effekt hos 40-50%, de fleste har progresjon etter 1. linje kjemoterapi innen ca. 9 mnd, og median overlevelse 9-15 mnd. alt etter om de fikk cisplatin (best respons) eller karboplatin (de som er uegnet for cisplatin grunnet redusert nyrefunksjon). Pt. ingen annen behandling som kan forlenge effekten av 1. linjes behandling og det er der den beste effekten kan hentes ut. Metoden bør prioriteres for metodevurdering, Avelumab viser i studien en forlenget overlevelse (median OS 21 mnd) vs de som ikke fikk vedlikeholdsbehandling (14 mnd). Det finnes ingen andre etablerte behandlinger eller metoder med samme hensikt, men flere studier pågår. Pasienter som fikk Avelumab som vedlikeholdsbehandling etter respons på 1. linjes platinumbasert kjemoterapi hadde lenger overlevelse enn de som ikke fikk vedlikeholdsbehandling, uavhengig av PD-L1 status, det kreves altså ingen tilleggsundersøkelser. I tillegg oppnådde pasienten lenger tid til progresjon, og således bedre effekt av tidlig immunterapi enn å vente til progresjon slik man gjør i dag. Kontroll gruppen i studien måtte tidligere i gang med 2.

NYE METODER

linjes behandling, og den kan man da ha «til gode» til senere, lengst mulig levetid og best mulig livskvalitet/utsette symptomgivende progresjon.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for blære- og urotelkreft (oppdatert 2020) kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.09.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (6). Metoden ble i juli 2020 godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC31
Virkestoffnavn: Avelumab
Handelsnavn: Bavencio
Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver: Merck

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Kreft i
nyrer, urinveier og mannlige
kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
Kommentar:
☐ Juridiske konsekvenser
☐ 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://mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Blærekreft (urotelkarsinom) deles inn i urotelkreft og ikke-urotelkreft. 95 % av krefttilfellene i urinveiene starter i urotolet, urinveienes overgangsepitel. Urinveier som er dekket med overgangsepitel omfatter calyses, nyrebekken, urinledere (ureteres), urinblære og øvre del av urinrør (uretra). Forekomsten av kreft i urinblæren har vært økende gjennom årene. Kreftformen er vanligere hos menn enn hos kvinner. Årsaken til sykdommen er uklar, men forurensing med kreftfremkallende stoffer som skilles ut i urinen er medvirkende. Det vanligste symptomet på kreft i urinblæren er blod i urinen (2).

I Norge ble det i 2018 meldt 1748 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinleder og urinrør, 1239 menn og 509 kvinner. Avansert blærekreft omfatter ca. 25 % av tilfellene og kun et utvalg av disse vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med avelumab.

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger ved blærekreft er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, oppdatert i mars 2020 (3):

- Cisplatin-basert kjemoterapi i kombinasjon med metotrexat, vinblastin og adriamycin (M-VAC) eller gemcitabin (GC) har best dokumentert effekt som førstelinjebehandling ved metastatisk sykdom, og egner seg primært for pasienter med tilstrekkelig nyrefunksjon (GFR>60 ml/min) og relativt god ECOG-status. GC foretrekkes fremfor M-VAC grunnet mindre bivirkninger.
- Pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode (minimum 6 mnd) kan vurderes for ny behandlingssyklus med GC.
- Ved kontraindikasjoner mot cisplatin grunnet nedsatt nyrefunksjon, nedsatt allmenntilstand eller organsvikt kan kombinasjonen karboplatin/gemcitabin være aktuell.

Virkningsmekanisme

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PDL1 på cytotoksisk CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å indusere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcelledestrøring via antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Tidligere godkjent indikasjon

Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Bavencio i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Mulig indikasjon

Som monoterapi i førstelinje vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft hos voksne pasienter som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. JAVELIN Bladder 100: A phase III, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of Avelumab (MSB0010718C) plus best supportive care versus best supportive care alone

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum-containing chemotherapy (n= 700)	Avelumab plus Best Supportive Care (BSC). Avelumab (1 hour intravenous infusion every 2 weeks (Q2W) in 4 week cycles).	BSC (BSC does not include any active anti-tumor therapy, however local radiotherapy of isolated lesions with palliative intent is acceptable)	Overall Survival	Fase III, NTC02603432	Estimated study completion date: June 3rd 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger innen blærekreft og for avelumab ved andre indikasjoner og (se Nye metoder ID2016 095 , ID2017 060 , ID2018 001 , ID2017 057 , ID2019 010 og ID2019 065)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering (5).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 4).

4. Referanser

1. Avelumab: Bavencio · Locally advanced or metastatic urothelial cancer - first-line maintenance therapy patients who do not worsen during or following completion of first-line platinum-based chemotherapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 1. juli 2020; lest 13. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avelumab/>
2. Kreftlex; Blærekreft: <https://kreftlex.no/Urinkl%c3%a6rekreft>
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære og urotelkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2894.
4. [Avelumab in addition to best supportive care for locally advanced or metastatic urothelial cancer](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 11976.
5. Avelumab for maintenance treatment of advanced urothelial cancer after platinum-based chemotherapy (ID3735) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10624). [oppdatert 04. mai 2020; lest 13. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10624/documents>
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 14-17 September 2020, EMA. [Lest 17. Sept. 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Metode ID2020_ D2020_083 Avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God (både klinisk og forskningsmessig) kjennskap til behandlingen metoden representere, selv om akkurat dette medikamentet ikke har vært tatt inn i klinisk bruk enda; enda ikke godkjent
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, metastatisk urotelialt carcinom er forbundet med dårlig prognose, 1. linjes platinumbasert kjemoterapi har effekt hos 40-50%, de fleste har progresjon etter 1. linje kjemoterapi innen ca 9 mnd, og median overlevelse 9-15 mnd alt etter om de fikk cisplatin (best respons) eller karboplatin (de som er uegnet for cisplatin grunnet redusert nyrefunksjon) Pt ingen annen behandling som kan forlenge effekten av 1 linjes behandling og det er der den beste effekten kan hentes ut
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring med dette konkrete medikamentet, men mye erfaring med annen immunterapi
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, Se over. Avelumab viser i studien en forlenget overlevelse (median OS 21 mnd) vs de som ikke fikk vedlikeholdsbehandling (14 mnd)
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det finnes ingen andre etablerte behandlinger eller metoder med samme hensikt, men flere studier pågår, både immunterapi og TKI som vedlikeholdsbehandling for på forlenge effekten etter respons på 1. linjes behandling, mest aktuelt er IMvigor 130

	studien med atezolizumab som vedlikeholdsbehandling (Roche)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Se punktet over, ingen andre behandlinger finnes med dette formålet.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Pasienter som fikk Avelumab som vedlikeholdsbehandling etter respons på 1. linjes platinumbasert kjemoterapi hadde lenger overlevelse enn de som ikke fikk vedlikeholdsbehandling, uavhengig av PD-L1 status, det kreves altså ingen tilleggsundersøkelser. I tillegg oppnådde pasienten lenger tid til progresjon, og således bedre effekt av tidlig immunterapi enn å vente til progresjon slik man gjør i dag. Kontroll gruppen i studien måtte tidligere i gang med 2. linjes behandling, og den kan man da ha «til gode» til senere, lengst mulig levetid og best mulig livskvalitet/utsette symptomgivende progresjon

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heidi Knobel	seksjonsoverlege	Kreftklinikken St.Olavs hospital HF

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_083

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for blære- og urotelkreft, oppdatert 2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.: 41632198

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.9.2017 NEI ☐

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

Ny indikasjon

Saksnummer 180-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_084_Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Ny formulering av eksisterende virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Cisplatin er et platinabasert cytostatikum som brukes i behandling av flere kreftformer. En vanlig bivirkning er ototoksisitet som kan gi hørselstap og tinnitus, noe som kan være spesielt alvorlig hos barn. Natriumtiosulfat kan beskytte mot ototoksisitet.
- Prevalens av alle grader ototoksisitet er 40-56 prosent, 7-22 prosent for alvorlig grad. 60 prosent av barn behandlet med cisplatin utvikler permanent hørselsnedsettelse. Insidens og alvorlighetsgrad er høyest hos barn behandlet for medulloblastom, nevroblastom og osteosarkom.
- Administreres som infusjon.
- Identifisert to fase III-studier, en avsluttet i 2015, en i 2018.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Ang. prioritering av metodevurdering: Et tverrfaglig ekspertpanel kom med sterk anbefaling for administrering ved ikke-metastatisk hepatoblastom (veldig sjelden kreft hos barn), en svak anbefaling for administrering i andre ikke-metastatiske kreftformer, og en svak anbefaling mot rutinemessig bruk ved metastatisk kreft (se innspill for referanse).

Platinabasert behandling, inkludert cisplatin, karboplatin, oksaliplatin eller en kombinasjon av disse, brukes til å behandle mange former av barnekreft per idag. En av de viktigste bivirkningene er forekomsten av hørselstap eller ototoksisitet. I et forsøk på å forhindre denne ototoksitet, har forskjellige otoprotective medisinske intervensjoner blitt studert.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

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: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020) kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Orphan drug. Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.06.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i USA (3).

1.2 Kort om metoden

1.3 Metodetype

1.5 Finansieringsansvar

1.6 Fagområde

1.7 Bestillingsanbefaling

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cisplatin er et platinabasert cytostatikum som brukes i behandling av flere ulike kreftformer. En vanlig bivirkning av cisplatin er ototoksisitet. Skadene ved cisplatinrelatert ototoksisitet oppstår i de ytre hårcellene i Cortis organ og det vaskulariserte epitelet i den laterale vegg av cochlea. Skaden er preget av et doseavhengig, typisk bilateralt, irreversibelt, høyfrekvent sensorineuralt hørselstap, ofte ledsaget av tinnitus. Ototoksisitet kan være spesielt alvorlig hos barn (4).

Insidensen er variabelt rapportert fordi den er relatert til flere aspekter som de spesifikke diagnostiske kriteriene som er brukt for å definere ototoksisitet, den totale dosen av cisplatin, bruken av samtidig ototoksisk behandling, populasjonen som er undersøkt, og muligens arvelige polymorfismer i legemiddelmetabolismegener (4).

Prevalensen av en hvilken som helst grad av ototoksisitet er i området fra 40 % - 56 %, og alvorlig ototoksisitet fra 7 % - 22% (5). Seksti prosent av barna behandlet med cisplatin utvikler permanent hørselsnedsettelse (6). Insidens og alvorlighetsgrad av ototoksisitet er høyest hos barn behandlet for medulloblastom, nevroblastom og osteosarkom (6, 7). Yngre alder (<5 år) og en kumulativ cisplatin-dose på ≥ 400 mg/m² øker risikoen for hørselstap (8, 9).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn anbefaler audiometrikontroller underveis i behandlingsforløpet med cisplatinbehandling (10).

I henhold til nasjonal faglig retningslinje: «Hørsel hos små barn 0-3 år» er det viktig å foreta hørselsmålinger før eventuell oppstart med cytostatika. Oppfølgende hørselsmålinger ved bruk av platinabaserte cytostatika bør gjøres før hver kur, samt en oppfølgende kontroll 12-24 mnd. etter avsluttet behandling. Ved bruk av platina finnes det i den enkelte cytostatikaprotokoll vanligvis detaljerte maler for den audiologiske oppfølgingen (11). Det finnes per i dag ikke noen norske nasjonale behandlingsretningslinjer som omhandler forebygging eller behandling av cisplatinindusert ototoksisitet med legemidler.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kartlagt. Natriumtiosulfat kan virke på flere måter for å beskytte celler mot platinumtoksisitet:

- inaktivere platinakomplekser og gjøre dem ikke-cytotoksiske ved kovalent binding av platina med tiol, hvilket danner et stabilt Pt-tiosulfatkompleks som hemmer cellulært opptak og proteinbinding.
- fange opp og redusere reaktive oksygenradikaler og ved å øke nivåene av endogene reduksjonsmidler som GSH. I det indre øret kan cochlea samle natriumtiosulfat i perilymfe eller endolymfe og lokalt øke natriumtiosulfat-kjemoterapibeskyttelse mot ototoksisitet. Således er det foreslått at cisplatinmediert (via reaktive oksygenradikaler) død av hårceller i cochlea hindres av de reduserende egenskapene av natriumtiosulfat (12).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter fra 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn > 1 måned ≤ 18 år nylig diagnostisert med hepatoblastom N=116	Cisplatin iv. over 6 timer + Natriumtiosulfat iv. over 15 min, 6 timer etter hver cisplatin-infusjon <u>Neoadjuvant:</u> dag 1 og hver 2. uke i 4 kurer <u>Adjuvant:</u> Innen 3 uker etter operasjon og hver 2. uke i 2 kurer	Cisplatin iv. over 6 timer <u>Neoadjuvant:</u> dag 1 og hver 2. uke i 4 kurer <u>Adjuvant:</u> Innen 3 uker etter operasjon og hver 2. uke i 2 kurer	Rate of Brock grade ≥ 1 hearing loss	NCT00652132 (SIOPEL6) , Fase III	Avsluttet 28. februar 2018
- Barn 1-18 år - Nylig diagnostisert med kjønnselletumor, hepatoblastom, medulloblastom, nevroblastom, osteosarkom eller annen malignitet. - Planlegger å motta et kjemoterapibehandlingsregime som inkluderer en kumulativ dose cisplatin ≥ 200 mg/m ² med individuelle cisplatin-infusjoner i løpet av ≤ 6 timer N=131	Natriumtiosulfat iv. over 15 min, 6 timer etter hver cisplatin-infusjon. Natriumtiosulfat-behandling fortsetter så lenge cisplatinbehandling fortsetter. Periodiske audiologiske vurderinger	Ikke noen legemiddelbehandling, kun periodiske audiologiske vurderinger	Insidens av hørselstap	NCT00716976 (COG-ACCL0431) , Fase III	Avsluttet april 2015

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (13, 14).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 15).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 June 2020. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf.
2. Specialist Pharmacy Service, NHS. Sodium thiosulfate. [oppdatert 30. april 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-thiosulfate/>.
3. U.S Food and Drug Administration. Orphan Drug Designations and Approvals: Sodium Thiosulfate. [Date Designated: 03/17/2004]. Hentet fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=20031773>.
4. Lee, EQ. Overview of neurologic complications of platinum-based chemotherapy. UpToDate. [Oppdatert: 6. februar 2020]. .
5. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. J Clin Oncol. 2007;25(10):1190-5.
6. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. J Clin Oncol. 2005;23(34):8588-96.
7. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32:527-534.
8. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. Eur J Cancer. 2004;40(16):2445-51.
9. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(1):144-8.
10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. [Oppdatert: mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>.
11. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje: Hørsel hos små barn 0-3 år. [Sist faglig oppdatert: 24. mars 2017]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/horsel-hos-sma-barn-0-3-ar>.
12. Fennec Pharma. Pedmark: Mechanism of action. Hentet fra: <https://fennecpharma.com/product-candidates/pedmark/mechanism-of-action/>.
13. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(2):141-150. doi:10.1016/S2352-4642(19)30336-0.
14. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5(5):CD009219. Published 2019 May 7. doi:10.1002/14651858.CD009219.pub5.
15. Sodium thiosulfate for prevention of hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham; 2015. NIHR HSC ID: 7091. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/sodium-thiosulfate-for-prevention-of-hearing-loss-in-children-receiving-cisplatin-chemotherapy/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_084: Natriumtiosulfat (Pedmarqsi) til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos barn med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Liten bruk
Er det klinisk behov for metoden?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Systemisk systemisk natriumtiosulfat (Pedmarqsi) har et tverrfaglig ekspertpanel kom med en sterk anbefaling for administrering ved ikke-metastatisk hepatoblastom (veldig sjelden kreft hos barn), en svak anbefaling for administrering i andre ikke-metastatiske kreftformer, og en svak anbefaling mot rutinemessig bruk ved metastatisk kreft. (David R Freyer, Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Feb;4(3): 141-150)
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vanskelig å vurdere
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Platinabasert behandling, inkludert cisplatin, karboplatin, oksaliplatin eller en kombinasjon av disse, brukes til å behandle mange form av barnekreft. En av de viktigste bivirkningene er forekomsten av hørselstap eller ototoksisitet. I et forsøk på å forhindre denne ototoksisiteten, har forskjellige

	otoprotective medisinske intervensjoner blitt studert.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Dorota Wojcik	Seksjonsoverlege, dr.med	Barneonkologi – Barne- og ungdomsklinikken i Bergen

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_084

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2020 NEI ☐

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

Orphan drug

Saksnummer 181-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_085_Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet hos pasienter med obstruktiv søvnapné (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter et kjent virkestoff, men et nytt produkt med ny indikasjon.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Pitolisant er en potent, aktiv histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist som virker ved å feste seg til reseptorceller i hjernen som er involvert i å stimulere årvåkenhet.
- Obstruktiv søvnapné (OSA) er en tilstand med anstrengt pusting under søvn som bl.a. gir dårlig søvnkvalitet. En konsekvens er uttalt tretthet og slitenhet på dagtid.
- I en norsk befolkningsstudie (2010) var prevalensen av OSA 16 % (30-65 år) og av moderat og alvorlig OSA 8 %. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Administreres som tabletter.
- Identifisert tre fase-III studier, to fullført i 2014 (hvorav en med publiserte resultater) og en i 2020.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.2.2019. Overført fra folketrygden 1.2.2019, ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (<i>excessive daytime sleepiness</i>) hos pasienter med obstruktiv søvnapné			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et kjent virkestoff, men et nytt produkt med ny indikasjon. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: N07XX11 Virkestoffnavn: Pitolisant Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Tablett MT-søker/innehaver: Bioprojet Pharma (8)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Psykiske lidelser og ruslidelser
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Obstruktiv søvnapné (OSA) betegnes som en tilstand med anstrengt pusting under søvn, noe som ofte fører til hyppige oppvåkninger og dårlig kvalitet på søvnen. Ved OSA inntreffer hyppige (over 5 ganger per time), langvarige pustepauser (minst 10 sekunder). Tilstanden skyldes vanligvis trange luftveier i nese og svelg. Pasientene som lider av denne tilstanden er ofte plaget med uttalt snorking. Konsekvensene av tilstanden er blant annet uttalt tretthet og slitenhet på dagtid (Excessive Daytime Sleepiness; EDS). Pasientene er også mer disponert for hjerte-kar sykdom (2,3).

Det antas at OSA forekommer hos ca. 1 av 6 voksne personer i Norge. Tilstanden er særlig utbredt blant overvektige menn, og forekomsten øker med alderen (2,3). I en norsk befolkningsstudie publisert i 2010 var prevalensen av OSA 16 % blant middelaldrende (30-65 år) og prevalensen av moderat og alvorlig OSA 8 % (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Hovedmålet ved behandling av OSA er å bedre nattesøvnen ved å få slutt på anfallene med pustestopp. Behandlingsalternativene ved OSA består av livsstilsendringer, apnéskinne, CPAP-maske eller kirurgi (i svelg/gane). CPAP står for Continuous Positive Airway Pressure (kontinuerlig positivt luftveistrykk) og er den beste og vanligste behandlingsformen av OSA. CPAP-maske brukes om natten og tilfører luft med litt overtrykk slik at luftveiene holdes åpne. Behandlingen anses som livslang (2,3). Det finnes ingen godkjent markedsført farmakologisk behandling av EDS forårsaket av OSA i Norge per dags dato.

Virkningsmekanisme

Pitolisant fester seg til reseptorceller i hjernen som er involvert i å stimulere årvåkenhet. Pitolisant er en potent, aktiv histamin H₃-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin auto-reseptorene, og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen, et viktig aktiveringssystem med omfattende projeksjoner i hele hjernen. I tillegg modulerer den ulike nevrotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylkolin, noradrenalin og dopamin i hjernen.

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.

Mulig indikasjon

Treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst tre kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med OSA behandlet med nasal CPAP, men er plaget med EDS. (n=244)	Pitolisant	Placebo	Uke 12: Endring fra baseline i ESS (Epworth Sleepiness Scale)	NCT01071876 HAROSA 1 Fase 3	Studie fullført mars 2014 Resultater ikke publisert
Voksne pasienter med OSA som er plaget med EDS, men bruker ikke nasal CPAP (n=268)	Pitolisant	Placebo	Uke 12: Endring fra baseline i ESS	NCT01072968 HAROSA 2 Fase 3	Studie fullført mai 2014 Resultater publisert (5)
Voksne pasienter med OSA, med eller uten bruk av nasal CPAP, og plaget med EDS. (n=389)	Pitolisant	Placebo	Uke 12: Endring fra baseline i ESS	NCT02739568 HAROSA 3 Fase 3	Studie fullført april 2020 Resultater ikke publisert

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- Andre behandlingsmetoder med overlappende/som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_046)
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Det foreligger minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 22-25 June 2020. EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf
2. Snorking og søvnapné. Oslo universitetssykehus. Tilgjengelig fra <https://oslo-universitetssykehus.no/behandling/snorking-og-sovnapn#les-mer-om-cpap-behandling>
3. Søvnapi. Norsk helseinformatikk, [oppdatert 27. mai 2019]. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/livsstil/egenomsorg/sovnapne-syndrom/?page=1>
4. Hrubos-Strøm H, Randby A, Namtvedt SK, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). J Sleep Res. 2011;20(1 Pt 2):162-170. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00861.x
5. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 1;202(1):154-155]. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1135-1145. doi:10.1164/rccm.201907-1284OC
6. Pitolisant hydrochloride for the treatment of obstructive sleep apnoea [ID1065]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10385). [oppdatert 24. juni 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10385>
7. Pitolisant hydrochloride for obstructive sleep apnoea. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, University of Birmingham, 2016. NIHR HSRIC ID: 7512. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Pitolisant-hydrochloride-Jan16.pdf>
8. Justia Trademarks, Bioprojet Europe Limited Trademarks. [Hentet 17. sept. 2020]. Tilgjengelig fra: <https://trademarks.justia.com/owners/bioprojet-europe-limited-3713235/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_085

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden 1.2.2019, ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 182-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_086_Dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i EU og USA men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Dostarlimab er et monoklonalt antistoff som binder med høy affinitet til PD-1-reseptorer på T-celler.
- Svulster med dMMR/MSI-H har økt mutasjonsgrad, noe som gjør disse svulstene mer sannsynlig til å svare på anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling.
- Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020.
- 797 kvinner fikk livmorkreft i Norge i 2018, gjennomsnittlig alder ved diagnose 65 år.
- Identifisert en fase I-studie estimert ferdig i 2023 og en fase III-studie estimert ferdig i 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra produsent GlaxoSmithKline (GSK)
- Svært begrenset pasientpopulasjon, forventes at ca. 15-25 pasienter vil omfattes av indikasjonen årlig i Norge.
- Pasientpopulasjonen har et stort udekket behov: prognosen til pasientpopulasjonen er dårlig og det finnes ingen andre medikamenter, bortsett fra kjemoterapi, som er godkjent for bruk for denne populasjonen i Europa.
- Dostarlimab er en ny behandlingsmulighet for pasienter med dårlig prognose og begrensede behandlingsalternativer.
- Dostarlimab viste i GARNET-studien klinisk relevant og langvarig effekt på kreftsvulster, og bivirkningsprofilen var akseptabel. GARNET-studien er en ikke-randomisert fase 1 studie (dvs. uten komparator), der aktuell studiepopulasjonen (cohort A1) utgjør 104 pasienter. Studien omfatter pasienter med endometriekreft som har regional spredning eller fjernmetastaser, som har hatt minst ett tilbakefall etter platinum-basert kjemoterapi (2L+), og som er klassifisert som dMMR eller MSI-H.
- «Overall response rate» (ORR) er 42,3 % i MSI-H svulster. Median «duration of response» (DOR) er ikke nådd (per data-cutoff punkt med median oppfølging av 11,2 måneder). Kaplan-meier estimate for å opprettholde respons på 12 måneder er omtrent 75 %. Median «progression free survival» (PFS) er på 8,1 måneder. Median «overall survival» OS er ennå ikke nådd. Over 74 % av pasientene er fortsatt i live etter 1 år.
- Forventet Norsk MT i mars eller april 2021 (forventet EMA MT i februar eller mars 2021)
- I lys av datagrunnlaget for foreslått populasjon, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp (D) for denne metoden i denne populasjonen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Individuelt tilpasset behandling ved høyrisiko/avansert stadium endometriecancer er etterspurt. Dostarlimab er en slik «targeted therapy». I Bergen Gynekologiske Kreftforskningsgruppe har vi studert aktuelle biomarkører for å identifisere MSI-High endometriekreft: IHC farging av PDL1 og PD1 samt MSH6, dette gir mulighet for å selekttere pasienter mhp om de er MSI high eller MSI low uten å gjøre direkte genekspressjonsmåling (RNAanalyser). Det er klinisk behov for metoden: Endometriecancer har nå blitt erkjent å være (minst) fire molekulære subgrupper der kreftcellene benytter ulike signalveier og har ulik prognose og ulik effekt av tradisjonell adjuvant behandling. Potensielt vil en kunne få bedre effekt ved terapi rettet spesifikt mot hver av disse subgruppene. Bl.a den kjent arvelige form for endometriecancer ved Lynch syndrom er MMR deficient og tilhører gruppen MSI-high. Disse vil potensielt ha nytte av Dostarlimab.

Dostarlimab synes lovende, det er bruk for målrettet behandling. Vil gjerne ha mulighet for å ta den i bruk på selekterte pasienter dersom metodevurderingen er positiv. Ang kunnskap: PMID: 33001143, Jama Oncol 1.10.20 publisert fase 1 studie dostarlimab, 104 pasienter med deficient MMR, 42% respons, 13% prosent komplett respons. Andre immunccheckpointhemmere (Pembrolizumab= Keytruda) har også vært prøvd ved endometriecancer. Ang. relevante metoder: Pembrolizumab er ikke lik men liknende.

Samlet vurdering / prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales

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: Handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020 kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, blir plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft

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) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden

1.3 Metodetype

1.5 Finansieringsansvar

1.6 Fagområde

ATC-kode:

L01XC

Virkestoffnavn:

Dostarlimab

Handelsnavn:

NA

Legemiddelform:

Infusjonsvæske

MT-søker/innehaver:

GlaxoSmithKline

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

1.4 Tag (merknad)

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

☒ Specialisthelsetjenesten
 ☐ Folketrygd: blåresept
 ☐ Kommune
 ☐ Annet:

Kreftsykdommer;
Gynekologisk kreft

1.7 Bestillingsanbefaling

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Metodevurderinger

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

Kommentar:

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

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
 ☐ Etske vurderinger
 ☐ Organisatoriske konsekvenser
 ☐ Annet

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

274/416

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dostarlimab er forventet brukt som behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft. Endometriekreft utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft. Livmorkreft forekommer som genetisk form og sporadisk form med ukjent etiologi. Det første symptomet er ofte postmenopausal blødning (blødning etter at menstruasjon har opphørt) (3). Risikofaktorer for å utvikle livmorkreft er langvarig, økt (endogent/eksogent) ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling (tamoxifen) (4, 5).

I 2018 fikk 797 kvinner livmorkreft i Norge (6), hvilket utgjør den 4. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge (3). Sykdommen rammer i hovedsak eldre kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år. Kreftformen forekommer også hos premenopausale kvinner. (4, 5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020 (4). Behandlingen av livmorkreft avhenger av sykdomsutbredelse og type kreftceller. Primær behandlingsform ved livmorkreft er kirurgi. Hovedbehandlingen vil ofte være fjerning av livmor, der man samtidig fjerner eggstokker. Fjerning av forstørrede lymfeknuter (over 1 cm) i bekkenet og paraaortalt kan også bli aktuelt. Strålebehandling er aktuelt i noen tilfeller. Kjemoterapi kan også gis som adjuvant behandling etter operasjonen, og er særlig aktuell for høyrisikopasienter. Celletype, utbredelsen av svulsten og hvor dypt inn i livmorveggen den har vokst, avgjør om adjuvant behandling er nødvendig. Adjuvant behandling vil vanligvis være carboplatin og paclitaxel. Dette gis hver 3. uke, totalt 6 sykluser. Det gjøres avsluttende evaluering etter 6 kurer (4).

Virkningsmekanisme

Dostarlimab er et monoklonalt antistoff som binder med høy affinitet til PD-1-reseptorer (programmed death receptor 1) på T-celler. Dette hindrer interaksjon mellom PD1 og PD-L1/PD-L2 (programmed death receptor ligands) på kreftcellene som ellers ville ført til inaktivering av T-celler. Svulster med dMMR/MSI-H har økt mutasjonsgrad, noe som gjør disse svulstene mer sannsynlig til å svare på anti-PD-1- eller anti-PD-L1-behandling (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med gjenvendende eller faste svulster av dMMR/MSI-H endometriekreft med progresjon etter platinumholdig behandling, som har mottatt maks 2 linjer av antikreftbehandling for gjenvendende eller avansert (Stadium ≥ IIIB) sykdom Estimert N = 740	Dostarlimab 500 mg Q3W syklus 1-4, deretter 1000 mg Q6W påfølgende sykluser, til progresjon	-	ORR by RECIST version 1.1; DOR	NCT02715284 (GARNET, Cohort A1 dMMR/MSI-H) , Fase I	Estimert ferdig 30. November, 2023
Kvinner ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk påvist livmorkreft med tilbakevendende eller avansert sykdom Estimert N = 470	<u>Syklus 1-6 (hver syklus er 21 dager):</u> dostarlimab 500 mg iv infusjon 30 min + carboplatin 5 mg/ml/min og paclitaxel 175 mg/m ² som 30 minutters infusjon hver 3. uke. <u>Syklus 7 inntil sykdomsprogresjon, toksisitet, tilbaketrekking av samtykke, etterforskerens avgjørelse eller død:</u> dostarlimab 1000 mg hver 6. uke	Tilsvarende regime med dostarlimab-placebo + carboplatin og paclitaxel	PFS	NCT03981796 (RUBY) , Fase III	Estimated Primary Completion Date: October 11, 2021 Estimated Study Completion Date: March 4, 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 June 2020 [Publisert 19. juni 2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-2020-meeting_en.pdf.
2. Specialist Pharmacy Service, NHS. Dostarlimab. [Oppdatert 11. juni 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dostarlimab/>.
3. Kreftlex. Institutt for kreftgenetikk og informatikk. Livmorkreft. Hentet fra: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. [Utgitt: 20. mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
5. Gynkreftforeningen. Livmorkreft. Hentet fra: <https://www.gynkreftforeningen.no/livmor/>.
6. Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway. Cancer in Norway 2018. [Publisert 23. oktober 2019]. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
7. GlaxoSmithKline. Dostarlimab. [Publisert April 2020]. Hentet fra: https://us.gsk.com/media/5875/dostarlimab-infographic_approved-0422.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_086
Metodens tittel:	Dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Max Korman
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GlaxoSmithKline
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Maxjoseph.x.korman@gsk.com tlf. 40290778

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Pasientpopulasjonen som vil omfattes av denne indikasjonen er svært begrenset. Det forventes at ca. 15-25 pasienter vil omfattes av indikasjonen årlig i Norge. Pasientpopulasjonen har et stort udekket behov: prognosen til pasientpopulasjonen er dårlig og det finnes ingen andre medikamenter, bortsett fra kjemoterapi, som er godkjent for bruk for denne populasjonen i Europa.ⁱ Dostarlimab viste i GARNET-studien klinisk relevant og langvarig effekt på kreftsvulster, og bivirkningsprofilen var akseptabel.ⁱ

Dostarlimab er en ny behandlingsmulighet for pasienter med dårlig prognose og begrensede behandlingsalternativer.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Nei, dostarlimab er et nytt virkestoff. Dette er den første indikasjonen.

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

Beskriv kortfattet:

Metodevarsel viser til at 797 kvinner fikk livmorkreft i Norge i 2018, og at livmorkreft utgjør den 4. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Pasientpopulasjonen som vil omfattes av denne indikasjonen er imidlertid svært begrenset. GARNET-studien omfatter pasienter med endometriekreft som har regional spredning eller fjernmetastaser, som har hatt minst ett tilbakefall etter platinum-basert kjemoterapi (2L+), og som er klassifisert som dMMR eller MSI-H. Det forventes at ca. 15-25 pasienter vil omfattes av indikasjonen årlig i Norge.

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

Beskriv kortfattet:

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

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:

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

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

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

GARNET-studien er en ikke-randomisert fase 1 studie (dvs. uten komparator), der aktuell studiepopulasjonen (cohort A1) utgjør 104 pasienter. ⁱ

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

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

Ikke relevant

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:

Forventet Norsk MT i mars eller april 2021 (forventet EMA MT i februar eller mars 2021)

10. Andre kommentarer

I lys av datagrunnlaget for foreslått populasjon, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp (D) for denne metoden i denne populasjonen.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Jeg jobber i GlaxoSmithKline, som er leverandør av dostarlimab.

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_086: Dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Individuelt tilpasset behandling ved høyrisiko/avansert stadium endometriecancer er etterspurt. Dostarlimab er en slik «targeted therapy» I Bergen Gynekologiske Kreftforskningsgruppe har vi studert aktuelle biomarkører for å identifisere MSI-High endometriekreft: IHC farging av PDL1 og PD1 samt MSH6, dette gir mulighet for å selekttere pasienter mhp om de er MSI high eller MSI low uten å gjøre direkte genekspresjonsmåling (RNAanalyser).
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Endometriecancer har nå blitt erkjent å være (minst) fire molekulære subgrupper der kreftcellene benytter ulike signalveier og har ulik prognose og ulik effekt av tradisjonell adjuvant behandling. Potensielt vil en kunne få bedre effekt ved terapi rettet spesifikt mot hver av disse subgruppene. Bl.a den kjent arvelige form for endometriecancer ved Lynch syndrom er MMR deficient og tilhører gruppen MSI-high. Disse vil potensielt ha nytte av Dostarlimab.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke selv klinisk erfaring med å gi dette til pasienter
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dostarlimab synes lovende og vi har bruk for målrettet behandling. Vi vil gjerne ha mulighet for å ta den i bruk på selekterte

	pasienter dersom metodevurderingen er positiv.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	PMID: 33001143, Jama Oncol 1.10.20 publisert fase 1 studie dostarlimab, 104 pasienter med deficient MMR, 42% respons, 13% prosent komplett respons. Andre immunchecpointhemmere (Pembrilizumab= Keytruda) har også vært prøvd ved endometrieccancer.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Pembrilizumab er ikke lik men liknende
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jone Trovik	Overlege Professor	KK, Haukeland Universitetssjukehus Bergen Gynekologiske Kreftforskningsgruppe, Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_086

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 med retningslinjer for gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020

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.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, blir plassert hos RHF-ene

Saksnummer 183-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_087_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agenter (HMA) eller lavdose cytarabin (LDAC) til behandling av voksne pasienter med nyligdiagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse, har ikke MT i EU, er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA i 2018.
- Venetoklaks virker ved å hemme proteinet Bcl-2.
- Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, median alder ved diagnose er i underkant av 70 år. Det antas at maksimalt 75 pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med Venclyxto i kombinasjon med azacitidine.
- Administreres peroralt (tabletter).
- Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML.
- Identifisert to fase III-studier, publikasjoner foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (kostnad-nytte vurdering).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Generell tilbakemelding fra kliniker: Dette er en viktig sak og jeg håper at beslutningsforum sier ja. Dette er et legemiddel det er behov for. Eldre AML-pasienter bør heller få dette enn tung kjemoterapi. Dette er også interessant som bridge-to-transplantation. Hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27. mai 2020 kan påvirkes.

Merk at i metodevarselet henvises det til en tidligere utgave av handlingsprogrammet, sist utgave er fra mai 2020. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 15.07.2020. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Venclyxto (venetoclax) in combination with Hypomethylating Agents (HMAs) or Low Dose Cytarabine (LDAC) for the treatment of adult patients with newly-diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT og ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) den 21. november 2018 (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X52

Virkestoffnavn: Venetoklaks

Handelsnavn: Venclyxto

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver:
AbbVie (9)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Ethiske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremstår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer.

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (2, 3). Det antas at maksimalt 75 pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med Venclyxto i kombinasjon med azacitidine (2).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019.

Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi:

Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilinéær dysplasi. Decitabine kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (3).

Virkningsmekanisme

Venetoklaks virker ved å hemme proteinet Bcl-2. Dette proteinet uttrykkes i stor grad av kreftcellene ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL), og bidrar til at kreftcellene overlever lenge og gjør dem motstandsdyktige mot kreftbehandling. Når venetoklaks bindes til Bcl-2-proteinene hindres de fra å utøve sin effekt, som igjen forårsaker at kreftcellene dør og sykdomsprogresjonen bremses (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Metoden er tidligere godkjent til følgende behandlinger (4):

- I kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av KLL hos pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet, og som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, der behandling med både immunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Venetoklaks er formulert som tabletter og administrere peroralt.

Mulig indikasjon

Venclyxto (venetoclax) in combination with Hypomethylating Agents (HMAs) or Low Dose Cytarabine (LDAC) for the treatment of adult patients with newly-diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Tidligere ubehandlede pasienter (≥18 år) med bekreftet AML som ikke er egnet (ineligible) for standard induksjon kjemoterapi på grunn av komorbiditet og/eller alder ≥75år (n=431)	Venetoklaks (400 mg, oralt, en gang daglig på dag 1–28) + azacitidin (75 mg/m ² , subcutant eller intravenøst, en gang daglig på dag 1–7, i hver 28-dagers sykl.	Placebo (oralt, en gang daglig på dag 1–28) + pluss azacitidine (75 mg/m ² , subcutant eller intravenøst, en gang daglig på dag 1–7, i hver 28-dagers sykl.)	Primært endepunkt er total overlevelse (OS).	NCT02993523 Fase 3	Cut-off dato for kliniske data i den nylig publiserte primæranalysen var 4 januar, 2020. Median oppfølgingstid var da 20,5 måneder (<0,1-30,7). Publikasjon (5)
Pasienter (≥18 år) med nydiagnostisert AML som ikke er egnet (ineligible) for intensiv kjemoterapi (n=211)	Venetoklaks (600mg, oralt, en gang daglig i 28-dagers sykler (titrert opp over 4 dager fra 100mg til 600mg), pluss lavdose cytarabin (LDAC, 20 mg/m ²) subkutan injeksjon en gang daglig på dag 1 til 10 i alle sykl.	Placebo (oralt) i 28-dagers sykl., pluss lavdose cytarabin (LDAC, 20 mg/m ²) subkutan injeksjon en gang daglig på dag 1 til 10 i alle sykl.	Primærendepunkt er total overlevelse (OS).	NCT03069352. Fase 3	Cut-off dato for den initielle analysen var 15. februar 2019 og for videre oppfølging 15. august 2019. Publikasjon (6)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt	Det foreligger flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder: ID2018_063 ; ID2017_025 ; ID2017_087 Det er i tillegg pågående metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff (se Nye metoder: ID2019_131; ID2019_095
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering av virkestoffet, men med annen indikasjon (7). Det foreligger minst én pågående relevant internasjonal metodevurdering av virkestoffet med indikasjon AML (8).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (9).

4. Referanser

1. Godkjenning av venetoclax for AML, Food and drug administration (FDA), (oppdatert 14.12.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>
2. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 28.desember 2017). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (IS-2806) (hentet 22.februar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml>
4. Preparatomtale – Venclyxto (oppdatert 24.04.2020), Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf
5. DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. Tilgjengelig fra: <https://www.nejm-org.abbreviatory.idm.oclc.org/doi/pdf/10.1056%2FNEJMoa2012971>
6. Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020 Jun 11; 135(24): 2137–2145. doi: 10.1182/blood. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219442/>
7. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance [TA561]. NICE, (Published date: 27 February 2019), <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations>
8. Venetoclax with a hypomethylating agent or low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable ID1564. NICE, (In development [GID-TA10478] Expected publication date: TBC). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10478>
9. Venetoclax (18. August 2020), Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 26.08.2020, tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/venetoclax/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_087: Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med hypometylerende agenter (HMA) eller lavdose cytarabin (LDAC) til behandling av voksne pasienter med nyligdiagnostisert akutt myeloid leukemi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er en viktig sak og jeg håper at beslutningsforum sier ja. Dette er et legemiddel det er behov for. Eldre AML-pasienter bør heller få dette enn tung kjemoterapi. Dette er også interessant som bridge-to-transplantation. Hurtig metodevurdering.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Overlege hematologi	St.Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_087

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 maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27. mai 2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Merk at i metodevarselet henvises det til en tidligere utgave av handlingsprogrammet. sist utgave er fra mai 2020.

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 15.7.2017 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 184-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_088 Belimumab (Benlysta) til behandling av lupusnefritt. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Lupusnefritt er en komplikasjon av systemisk lupus erytematosus (SLE) der nyrene påvirkes.
- I en norsk observasjonsstudie var insidensen av lupusnefritt 0.45 per 100 000 årlig, og prevalensen på 14 per 100 000.
- Belimumab er et monoklonalt antistoff som hemmer aktiviteten av B-lymfocytstimulator (BLyS). Det er en sammenheng med nivået av BLyS i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE.
- Foreligger en ferdigstilt fase III studie.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra leverandør, GSK (innspillet vedlagt):

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Benlysta er i dag godkjent som tilleggsbehandling hos pasienter ≥ 5 år med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling. Ihht punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i godkjent SPC anbefales ikke bruk av Benlysta ved alvorlig aktiv lupusnefritt da denne pasientgruppen ikke tidligere har vært studert. Det har imidlertid ikke vært kontraindisert og det er for oss ukjent i hvilken grad Benlysta har blitt brukt hos disse pasientene. Indikasjonsutvidelsen er basert på studier av nettopp denne pasientgruppen og innebærer således en opphevelse av forsiktighetsregelen. Det er usikkert for oss i hvor stor grad indikasjonsutvidelsen vil endre klinisk praksis.
- Av denne grunn ber vi om at Benlysta blir gjenstand for forenklet vurdering, løp «D», begrenset til innsendelse av klinisk dokumentasjon (da størrelse på pasientpopulasjon er ukjent for oss).
- Benlysta har vært markedsført i Norge siden 1. september 2011. MT for aktuell indikasjon er forventet i Q4 2020 eller Q1 2021.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden grunnet det alvorlige tilstand som kan trenge behandling. Lupus er en meget vanskelig sykdom og lupusnefritt er en svært alvorlig sykdom med langtidskonsekvenser for mange pasienter. Å vurdere metoden kan være viktig av denne grunn.

Samlet vurdering/prioritering: Usikkert om metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar hos RHF-ene siden 01.02.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Belimumab (Benlysta) til behandling av lupusnefritt			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse (1). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA26 Virkestoffnavn: belimumab Handelsnavn: Benlysta Legemiddelform: Infusjon (intravenøs) MT-søker/innehaver: GlaxoSmithKline (1, 2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lupusnefritt er en komplikasjon av systemisk lupus erytematosus (SLE) der nyrene påvirkes. SLE er en kronisk autoimmun sykdom som forårsaker skade på mange ulike organer. Rundt en tredel av pasienter med SLE vil utvikle lupusnefritt. Nyreskaden skjer ved at pasientens egne immunceller (B-lymfocytene) angriper nyrene og forårsaker glomerulonefritt og nefrotisk syndrom med inflammasjon og påvirket nyrefunksjon. Ubehandlet kan lupusnefritt forårsake nyresvikt som krever dialyse eller nyretransplantasjon (3, 4).

SLE rammer i stor grad yngre kvinner, og det er rundt 10 ganger flere kvinner enn menn som får sykdommen. Forekomsten i Norge er på rundt 3 nye tilfeller per 100 000 per år, og om lag 50 per 100 000 har sykdommen (4, 5). I en norsk observasjonsstudie var insidensen av lupusnefritt 0,45 per 100 000 årlig, og prevalensen på 14 per 100 000 (6).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonal faglig retningslinje eller handlingsprogram ved lupusnefritt. Legemiddelalternativer ved induksjonsbehandling er hydroksyklorokin, cyclofosfamid, mykofenolatmofetil eller takrolimus sammen med kortikosterioder. Ved alvorlig nefritt er førstevalget glukokortikoider sammen med mykofenolatmofetil. Andrelinje er cyclofosfamid og tredje linje rituksimab. Mange av pasientene er kvinner i fertil alder, og mykofenolat er teratogent. Azatioprin er da et alternativ (4).

Virkningsmekanisme

Belimumab er et monoklonalt antistoff som hemmer aktiviteten av B-lymfocytstimulator (BLyS). Det er en sammenheng med nivået av BLyS i plasma og sykdomsaktivitet ved SLE (2, 7).

Tidligere godkjent indikasjon

Tilleggsbehandling hos pasienter fra 5 år og eldre med aktiv, autoantistoffpositiv systemisk lupus erytematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet, til tross for standardbehandling (8).

Mulig indikasjon

Behandling av lupusnefritt (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med SLE og biopsiverifisert aktiv lupusnefritt, autoantistoffpositiv. (n=448)	Belimumab 10 mg/kg i.v. I tillegg til standardbehandling* dag 0, 14, 28 og deretter hver 28. dag til uke 100. *Standardbehandling kunne være: Høydose steroider med cyklofosamid etterfulgt av azatioprin eller Høydose steroider med mykofenolat.	Placebo i.v. i tillegg til standardbehandling* dag 0, 14, 28 og deretter hver 28. dag til uke 100.	Prosentandel med Primary Efficacy Renal Response (PERR*) ved uke 104 *PERR er basert på urin protein-kreatinin-ratio og eGFR.	NCT01639339 , fase 3	Fullført juli 2019

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (3).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 20-23 July 2020, European Medicines Agency [oppdatert 27.07.2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-july-2020-meeting_en.pdf.
2. Belimumab, Specialist Pharmacy Service [oppdatert 17.08.2020] Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/belimumab/>.
3. Belimumab for lupus nephritis, NIHR Innovation Observatory [oppdatert oktober 2019]. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/belimumab-for-lupus-nephritis/> [
4. Systemisk lupus erytematosus (SLE), Norsk elektronisk legehåndbok [oppdatert 08.07.2020]. Hentet fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/systemisk-lupus-erytematosus/>.
5. Norby GE, Lerang K, Holdaas H, Gran JT, Strøm EH, Draganov B, et al. [Lupus-nephritis--diagnosis and treatment]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2010;130(11):1140-4.
6. Eilertsen G, Fismen S, Hanssen TA, Nossent JC. Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011;26(2):620-7.
7. Belimumab, Norsk legemiddelhåndbok [oppdatert 22.09.2016]. Hentet fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L17.2.2>.
8. Benlysta: EPAR - Product Information (Preparatomtale), European Medicines Agency [oppdatert 29.07.2020]. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_no.pdf.
9. Schwartz N, Góvilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. Current Opinion in Rheumatology. 2014;26(5):502-9.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_088
Metodens tittel:	Belimumab (Benlysta) til behandling av lupusnefritt.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Marianne Klausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GSK
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	marianne.x.klausen@gsk.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Benlysta er i dag godkjent som tilleggsbehandling hos pasienter ≥5 år med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling. Ihht punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i godkjent SPC anbefales ikke bruk av Benlysta ved alvorlig aktiv lupusnefritt da denne pasientgruppen ikke tidligere har vært studert. Det har imidlertid ikke vært kontraindisert og det er for oss ukjent i hvilken grad Benlysta har blitt brukt hos disse pasientene. Indikasjonsutvidelsen er basert på studier av nettopp denne pasientgruppen og innebærer således en opphevelse av forsiktighetsregelen. Det usikkert for oss i hvor stor grad indikasjonsutvidelsen vil endre klinisk praksis.

Av denne grunn ber vi om at Benlysta blir gjenstand for forenklet vurdering, løp «D», begrenset til innsendelse av klinisk dokumentasjon (da størrelse på pasientpopulasjon er ukjent for oss).

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Ja, Benlysta er i dag godkjent som tilleggsbehandling hos pasienter ≥ 5 år med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti-dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Benlysta har vært markedsført i Norge siden 1. september 2011.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Metoden er i bruk i spesialisthelsetjenesten.

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

Lupusnefritt er en alvorlig organmanifestasjon av SLE, drevet av samme etiologi og patofysiologi.

I henhold til godkjent SPC kan Benlysta i dag brukes uten dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon pga mangel på data og i hht punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler er Benlysta ikke anbefalt brukt hos pasienter med alvorlig aktiv lupusnefritt da denne pasientgruppen ikke tidligere har vært studert.

Indikasjonsutvidelsen er basert på studier av nettopp denne pasientgruppen og innebærer således en opphevelse av forsiktighetsregelen.

Det er gjort en epidemiologisk studie på SLE i Norge (1). I studien fant de en insidens på 2,7 nye tilfeller per 100 000 per år og en prevalens på 44,9 per 100 000 i Nord-Norge. Det tilsvarer ca 145 nye tilfeller av SLE per år og totalt ca 2 400 pasienter i Norge.

20-30 % av SLE pasienter utvikler klinisk nyreaffeksjon og 16 % av pasientene har en manifest nefritt ved sykdomsdebut (2).

Benlysta fanges ikke opp i reseptregisteret og det er vanskelig å anslå antall pasienter basert på antall solgte pakninger da Benlysta doseres basert på vekt. Det har vært en relativ jevn vekst i antall pakninger solgt årlig, i gjennomsnitt 10-15 %.

Det er vanskelig å anslå hvor mange SLE pasienter med nyreaffeksjon som i dag behandles med Benlysta (innenfor rammene av dagens SPC) og følgelig hvor mange nye pasienter som vil tilkomme ved at bruk ved alvorlig aktiv lupusnefritt ikke lenger vil bli frarådet.

(1) Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001; **28**: 539-546.

(2) <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2010--1140-4.pdf>

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

Dagens standarbehandling består i hovedsak av induksjonsterapi med høydose immunsuppressiva, med eller uten cytostatika samt høydose intravenøs kortikosteroider etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lavdose immunsuppressiva og kortikosteroider som gradvis forsøkes å trappes ned over tid.

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

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

SLE er en kronisk autoimmun sykdom preget av tap av immuntoleranse som kan lede til inflammasjon i for eksempel ledd, hud, hjertepose og nyrer. Lupusnefritt (nyreaffeksjon) er en alvorlig tilstand som kan utvikle seg til alvorlig og potensielt dødelig nyresykdom.

En andel av pasientene med lupusnefritt utvikler alvorlig og potensielt dødelig nyresykdom tross standarbehandling og har behov for nye behandlingsalternativer som Benlysta.

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:

MT er forventet i Q4 2020 eller Q1 2021.

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).

Som produsent har GSK økonomiske interesser i saken.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_088: <i>Belimumab (Benlysta) til behandling av lupusnefritt</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til at den er brukt ved aktiv lupus men ikke vart brukt til lupusnefritt grunnet at den mangler godkjenning for det, dette i følge Felleskatalogen. Ingen egen erfaring.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja , grunnet det alvorlige tilstand som kan trenge behandling
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring ved lupusnefritt og dette legemiddel, men kjennet til at den kan brukes ved Lupus, har ikke vart aktuelt for de barn- pas vi har hatt ansvar for
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Lupus er en meget vanskelig sykdom og lupusnefritt er en svært alvorlig sykdom men langtidskonsekvenser for mange pasienter. Å vurdere metoden kan vare viktig av denne grunn
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det har vi ikke kjennskap til, ifølge felleskatalogen nei- ikke nok kjent
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner kun til tradisjonelle metoder som CellCept ved denne diagnose der man må søke om tillatelse for å bruke til pasienter som nå er standardmetode og ikke cyklofosamid. Syns at Cell cept kunne være forhandsgodkjent i felleskatalogen slik at vi ikke trenger å søke da DET er etablert behandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Karin Tylleskär	Klinikkoverlege og seksjonsoverlege nefrologi og revmatologi	Barne- og ungdomsklinikken Bergen Haukeland universitetssykehus

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

Usikkert om metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_088

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 1.2.2020 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 185-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_089 Ponesimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA
- Foreligger en ferdigstilt fase III studie.
- Ponesimod er en sfingosin 1-fosfat (S1P) 1 reseptor-modulator. Modulering av S1P-reseptorer kan redusere inflammatorisk celleinfiltrasjon i sentralnervesystemet, og føre til redusert sykdomsaktivitet hos pasienter med MS
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonal faglig retningslinje for MS. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot MS, plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Ponesimod 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). (1)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA26 Virkestoffnavn: Ponesimod (1) Handelsnavn: NA Legemiddelform: Tablett MT-søker/innehaver: Janssen (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike nevrologiske symptomer og funn som varierer over tid. Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn. 80 til 85 % har primært et remitterende forløp (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringer, angrep, som blir fulgt av delvis eller full tilbakegang av symptomene i løpet av 4 til 8 uker. (2)

Det anslås at om lag 11 000 pasienter lever med MS i Norge i dag, men det er muligens noe underestimert. (3)

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje med diagnostikk, behandling og oppfølging av MS som ble oppdatert i 2017. Ifølge retningslinjene bør pasienter som nylig har hatt angrep eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse bør uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende legemiddelbehandling. Retningslinjene angir videre at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom). (4)

Virkningsmekanisme	Ponesimod er en sfingosin 1-fosfat (S1P) 1 reseptor-modulator. Modulering av S1P-reseptorer kan redusere inflammatorisk celleinfiltrasjon i sentralnervesystemet, og føre til redusert sykdomsaktivitet hos pasienter med multipel sklerose (MS).(1)
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billeddiagnostiske funn. (7)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter som må ha hatt aktiv sykdom i løpet av de to siste årene, avhenger av type måling av angrep (N= 1133)	Ponesimod 20 mg daglig	Teriflunomide 14 mg en gang daglig	Årlig angrepsrate	NCT02425644, (Randomisert, dobbelt blindet - Fase 3)	Fullført, mai 2019

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det finnes 19 legemidler og legemiddelkombinasjoner for behandling av multipel sklerose i Nye metoder, de fleste for relapserende type. Se blant annet Nye metoder ID2014 007 , ID2015 045 , ID2013 003 , ID2014 012 , ID2017 006 , ID2015 059 , ID2014 023 , ID2013 001 . Det foreligger én ferdigstilt fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av RRMS. (5)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering. (6)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel. (1)

4. Referanser

- (1) Ponesimod (27.03.2020) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24.08.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ponesimod/>
- (2) Norsk legehåndbok (06.03.2018), Hentet 24.08.2020, fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>
- (3) Norsk MS-register og biobank. Hentet 24.08.2020, fra <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-ms-register-og-biobank>
- (4) Helsedirektoratet (30.05.2017). Hentet 24.08.2020, fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose#!>
- (5) Norwegian Institute of Public Health (2019). Hentet 24.08.2020, fra <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/disease-modifying-treatments-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-including-rituximab-ha-rapport-2019.pdf>
- (6) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 25.08.2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10556>
- (7) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 20-23 July 2020. Hentet 27.08.2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-july-2020-meeting_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_089

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.).

Nasjonal faglig retningslinje MS

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:

Nytt virkestoff mot MS, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 186-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_090 Lonafarnib til behandling av *Hutchinson-Gilfords progeria syndrom* (Progeria) og *progeroid laminopati*. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Progeria er forårsaket av en mutasjon i LMNA genet som produserer lamin A, et protein som hjelper cellene i kroppen til å være sterke og stabile. Unormal lamin A fører til ødeleggelser i cellene og tidlig aldring.
- Det er forventet at lonafarnib skal hjelpe til å forhindre dannelse av unormal lamin A.
- To fase II studier er avsluttet, mens en fase III studie pågår.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette er en særlig sjelden pasientgruppe og vi har ikke hatt noen pasienter med denne diagnosen.

Anbefaler at forespørselen sendes Yngve Thomas Blikrud.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, orphan drug, plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Lona f arnib til behandling av <i>Hutchinson-Gilfords progeria syndrom</i> (Progeria) og <i>progeroid laminopati</i>			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: A16A Virkestoffnavn: Lona f arnib Handelsnavn: NA Legemiddelform: Kapsel (1) MT-søker/innehaver: Eiger Bio (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (Progeria) er en medfødt, genetisk sykdom som gir tidlig og rask aldring av kroppens organer. Progeria er forårsaket av en mutasjon i LMNA-genet. Sykdommen viser seg når barnet er mellom ett til to år ved at barnet ikke øker i vekst som forventet og utvikler et karakteristisk utseende. Motorisk, intellektuell og emosjonell utvikling er normal. Barn med progeria utvikler aterosklerose som kan føre til hjerteinfarkt, hjerneslag eller død i ung alder (gjennomsnittsalder 14,5 år). (2,4,6) På verdensbasis anslås det at det fødes ett barn med sykdommen per 4 millioner nyfødte. Det er i vitenskapelig litteratur rapportert ca. 130 tilfeller siden tilstanden ble beskrevet i 1886. (2)

Progeroide laminopatier er genetiske forhold for akselerert aldring forårsaket av en konstellasjon av mutasjoner i lamin A og/eller Zmpste24 gener. Samlet sett er den verdensomspennende utbredelsen av progeroide laminopatier sannsynligvis større enn ved Progeria. (4).

Dagens behandling

Det finnes per i dag ingen helbredende behandling for progeria. Det gjennomføres imidlertid noen forsøk på medikamentell behandling. (2)

Virkningsmekanisme

Progeria er forårsaket av en mutasjon i LMNA genet som produserer lamin A, et protein som hjelper cellene i kroppen til å være sterke og stabile. Unormal lamin A fører til ødeleggelser i cellene og tidlig aldring.

Det er forventet at lonafarnib skal hjelpe til å forhindre dannelse av unormal lamin A. (3)

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Lonafarnib til behandling av Hutchinson-Gilfords progeria syndrom (Progeria) og progeroide laminopatier.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 12 måneder med diagnose HGPS eller progeroid laminopathy (N=ukjent)	Lonafarnib	Ingen	Ikke spesifisert	NCT03895528 , (Fase 3)	Pågår
Pasienter over ett år som har G608G mutasjon i lamin A genet (N=29)	Lonafarnib to ganger daglig med en dose på 115mg/m2 og en økning til 150 mg/m2	Ingen	Vekt oppgang	NCT00425607 , (Åpen - Fase 2)	Avsluttet.
Pasienter som har mutasjon i lamin A genet (N=5)	Lonafarnib to ganger daglig med en dose på 150mg/m2. Zoledronic Acid i uke én av behandlingen. Pravastatin 5/10 mg daglig	Ingen	Andelen som ikke opplevde bivirkninger av å få kombinasjon av de tre legemidlene	NCT00879034 (Åpen – Fase 2)	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

- (1) Lonafarnib (13.07.2020), Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 19.08.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lonafarnib/>
- (2) Medisinsk beskrivelse av progeria, Frambu – kompetansesenter for sjeldne sykdommer. Hentet 19.08.2020, fra <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-progeria/>
- (3) European Medicines Agency, EMA. Hentet 19.08.2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182118>
- (4) Eiger Announces Breakthrough Therapy Designation Granted by FDA for Lonafarnib in Progeria and Progeroid Laminopathies, Eiger Pharmaceuticals. Hentet 27.08.2020. Tilgjengelig fra: <http://www.eigerbio.com/eiger-announces-breakthrough-therapy-designation-granted-by-fda-for-lonafarnib-in-progeria-and-progeroid-laminopathies/>
- (5) Introne W.J, Meredeth M.A. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. [Oppdatert Jul 2020, hentet 27.08.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/hutchinson-gilford-progeria-syndrome?search=progeroid%20laminopathy&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_ 090 Lonafarnib til behandling av Hutchinson-Gilfords progeria syndrom (Progeria) og progeroid laminopati	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er en særlig sjelden pasientgruppe og vi har ikke hatt noen pasienter med denne diagnosen. Anbefaler at forespørselen sendes Yngve Thomas Bliksrud

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Rønnaug Ødegård	Avdelingssjef	Barne – og ungdomsklinikken

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

Støtter seg på anbefaling fra OUS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_090

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:

Nytt virkestoff, orphan drug, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 187-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_091 Idecabtagene vicleucel - CAR T-celleterapi til behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert proteasomhemmer, immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en ny genterapi.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering i EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Produktet er en CAR T-celleterapi der blod er tatt fra pasienten.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis).
- Igangsatt en fase II og en fase III studie. Estimert ferdigstilt i 2024 og 2025. Resultater foreligger for en fase I studie.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA)

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette er også en viktig vurdering i likhet med venetoklaks. Jeg er enig med SLV, dvs hurtig metodevurdering. Det er høy pris.

Vil erstatte noen få transplantasjoner, kunne være attraktivt hos unge pasienter. Meget interessant prinsipp, selvsagt.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist utgave: mai 2020. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Genterapi og orphan drug, nytt virkestoff, plasseres hos RHF-ene

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kimærisk antigenreseptor (CAR) T-celleterapi (idecabtagene vicleucel) til behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst tre tidligere behandlinger inkludert, proteasomhemmer, immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff.

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01 (fullstendig kode ikke tildelt enda)
Virkestoffnavn:
Idecabtagene vicleucel
Legemiddelform: Autologe CD3+ T celler som uttrykker BCMA kimærisk antigenreseptor, for infusjon
MT-søker/innehaver:
Celgene Europe B.V.

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-, beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler (plasmaceller) i benmargen. Man antar at kreften (den maligne transformasjonen) oppstår i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Samtidig undertrykkes produksjonen av benmargsceller som etterhvert kan føre til benmargssvikt med pancytopeni. MM er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Prognosen viser stor heterogenitet. Den mediane overlevelsen er nå minst 5-7 år, men antas å være noe høyere (2). I 2017 ble det diagnostisert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 274 menn og 185 kvinner (3).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, utgitt september 2018 og oppdatert i 2020. Myelomatose er vanligvis karakterisert av gjentatte tilbakefall, og behandlingen kan ofte strekke seg over 5–10 behandlingslinjer. Det foreligger en rekke ulike legemidler som kan være aktuelle når pasienten opplever tilbakefall av sykdommen, og ifølge handlingsprogrammet fins det ikke studier som beskriver optimal rekkefølge av medikamenter som bør gis ved tilbakefall. Pasientene bør få anledning til å prøve flere medikamenter i ulike kombinasjoner fordi det er vanskelig å forutsi hvilket medikament som fungerer best. Ved tilbakefall av sykdom er det mange aspekter som vil ha betydning for valg av behandling, inkludert pasientens alder, allmenntilstand, komorbiditeter, respons på forrige behandling m.v. (4).

Virkningsmekanisme

Produktet er en CAR T-celleterapi der blod er tatt fra pasienten. Leukocytter er isolert ved bruk av en blodcelleseparator (leukocyttafarese) og sendt til et produksjonssenter. Cellene får deretter satt inn, ved hjelp av et såkalt vektorvirus, et gen som koder for en kimærisk antigenreseptor (CAR) som er laget for å gjenkjenne BCMA (B-celle-modningsantigen) som uttrykkes på myelomatoseceller. Vektorvirusets DNA inkorporeres i cellens DNA slik at cellene uttrykker CAR reseptoren på cellens overflate. CAR har både antigen bindende og T-celleaktiverende funksjoner. CAR-T-cellene blir sendt tilbake til sykehuset der de blir tilbakeført til pasienten. Når disse CAR-T-cellene binder BCMA på målcellene, blir målcellene destruert ved bruk av ordinære mekanismer til cytotoksiske T-celler (5,6)

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti CD38 antibody.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfalls mål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (N=67)	Idecabtagene vicleucel	None	Safety	Phase 1 NCT02658929	Active, not recruiting Estimated Study Completion Date: Nov 2023 Results available (7)
Subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (N=140)	Idecabtagene vicleucel	None	Objective response rate (ORR)	Phase 2 NCT03361748	Active, not recruiting Estimated Study Completion Date: Nov 2024
Subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (N=381) Received at least 2 but no greater than 4 prior MM regimens	Idecabtagene vicleucel (N=254)	Standard of care with different combinations including: Daratumumab Pomalidomide Dexamethasone Bortezomib Ixazomib Lenalidomide Carfilzomib Elotuzumab (N=127)	Objective response rate (ORR) and complete response rate (OR)	Phase 3 NCT03651128	Recruiting Estimated Study Completion Date: Nov 2025

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det har blitt gjennomført en rekke norske metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose i ulike behandlingslinjer (se Nye metoder ID2015_005, ID2016_039, ID2018_075, ID2016_026, ID2017_011, ID2016_027, ID2018_059, ID2016_001, ID2017_049, ID2017_050, ID2014_040). - Det pågår en fullstendig metodevurdering ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) (ID2019_072) - Det er bestilt/pågår flere hurtig metodevurderinger ved RRMM (ID2019_024, ID2019_122, ID2019_137)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert som inkluderer behandling med idecabtagene vicleucel
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8)

4. Referanser

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1863-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-lymphocyte-enriched-population-cells_en.pdf
2. <http://oncolex.no/Myelomatose>
3. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2930. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. Aagard I. Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser. Bioingenøren (2019) 9:20-23.
6. Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. Hum Gene Ther. 2018;29(5):585-601.
7. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(18):1726-1737.
8. Idecabtagene vicleucel: Relapsed or refractory multiple myeloma in adults who have received a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 antibody [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 26. juni 2020; lest 07. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/idecabtagene-vicleucel/> bb2121 for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 19353.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020__091 Idecabtagene vicleucel - CAR T-celleterapi til behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst tre tidligere behandlinger inkludert, proteasomhemmer, immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er også en viktig vurdering i likhet med venetoklaks. Jeg er enig med SLV, dvs hurtig metodevurdering. Det er høy pris. Vil erstatte noen få transplantasjoner, kunne være attraktivt hos unge pasienter. Meget interessant prinsipp, selvsagt.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Overlege hematologi	St.Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_091

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist utgave: mai 2020

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.....(dato)..... NEI ☐

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

Genterapi og orphan drug, nytt virkestoff, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 188-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_093 Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel (metodevarsel)

Innledning:

Metoden dette varselet gjelder skal sees i sammenheng med metodevarsel om legemiddel der oppstart av legemiddelbehandlingen avhenger av resultatet av denne testen. Dette varselet skal sees i sammenheng med [ID2020_076 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft \(NSCLC\) som trenger systemisk terapi](#) og [ID2020_077 Selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk terapi og som har progrediert etter forutgående behandling og til behandling i monoterapi av voksne og unge \$\geq 12\$ år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft \(MTC\) som trenger systemisk terapi](#).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metodevarselet omhandler forskjellige tester som kan påvise endringer i RET (REarrangert ved Transfeksjon) genet. Testene er tenkt brukt i forbindelse med valg og oppstart av legemiddelbehandling med selpercatinib (ID2020_076 og ID2020_077) ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel. «Companion diagnostic»
- RET er et gen som består av 21 eksoner. Mutasjoner (eller fusjoner) i genet kan føre til abnormal celledeling, og det refereres til som et «proto-oncogen» hvor det har vært rapportert positive funn i opptil av 30 % pasienter med thyroidea kreft og hos 1-2 % hos de med lungekreft.
- Foreløpige søk i PubMed har ikke identifisert relevant forskningsdokumentasjon om nøyaktigheten av tester for RET-mutasjoner eller hvilken klinisk betydning en positiv test kan tenkes ha for sykdomsforløpet.
- Endringer i RET genet kan oppdages gjennom ulike metoder.
- FHI skriver at det må avklares hvilke aspekter ved RET tester som anses mest klinisk relevante før FHI kan komme med en bestillingsanbefaling til Bestillerforum RHF.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det pågår medikamentutprøvningsprosjekter for pasienter med RET-fusjons-positiv NSCLC. Ved NSCLC er det stadig flere genforandringer som har betydning for valg av behandling. Et typisk trekk er at det er få pasienter i hver gruppe av slike forandringer. For RET-fusjon er det i øyeblikket behov for testing med tanke på henvisning til inklusjon i medikamentutprøvningsprosjekter. Fra et klinisk ståsted er det ønskelig med såkalte brede NGS-paneler som avdekker alle relevante genforandringer i en og samme undersøkelse, heller enn at man foretar parallelle eller sekvensielle undersøkelser på samme tumorvev. Med relevante forandringer menes her både de genforandringer som det finnes medikamenter for, og de som det pågår kliniske studier som man kan henvise til. Per i dag inngår RET-fusjon ved NGS-undersøkelse, så vidt vites, ved noen institusjoner, men ikke alle. Henvendelse til de universitetssykehusenes molekylærpatologi-enheter vil kunne avklare status og utvikling.

NYE METODER

Metodevarselet fra FHI er svært upresist i det man blander sammen begrepene RET-mutasjon og RET-fusjon. For NSCLC er det per i dag tumorer med RET-fusjon som det pågår kliniske studier på, og hvor påvisning av slik forandring kan få betydning for pasienten.

Samlet vurdering / prioritering: Innspiller signaliserer at brede genpanel bør vurderes fremfor enkelttester, både med tanke på optimal persontilpasset terapi og inklusjon i pågående studier. Bør det nasjonale og regionale nettverket for persontilpasset medisin kobles sterkere inn i utviklingen av genpanel fremfor å bruke ressurser på enkelttester i Nye Metoder-systemet?

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. 1-2% av ikke-småcellet lungekreft er rapportert å ha RET-mutasjon. Det finnes kinase-hemmere for denne problemstillingen (i hvert fall en som er FDA-godkjent), foreløpig ikke godkjent i Norge. Det foreligger publisert kunnskap om NGS. For vurdering av behandlingseffektivitet av RET-positiv lungekreft og pågående studier har lungeonkologene best oversikt. FISH mhp RET-rearrangering er mulig, men tid- og arbeidskrevende. Immunhistokjemisk undersøkelse av RET-mutasjoner ved denne problemstillingen er rapportert å ha lav sensitivitet og spesifisitet. Fordelen med NGS er at flere mutasjoner kan undersøkes samtidig (i panelet inngår også analyse av ROS1, ALK, BRAF, NTRK-ETV6, MET og EGFR) hvilket sparer tid og gjør at flere analyser kan gjøres på mindre mengde vev.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (28.09.2020) kan påvirkes.
- Ser behov for hurtig metodevurdering.
- RET-fusjoner inngår sammen med mange allerede innførte og fremtidige nødvendige analyser i NGS-paneler som er i ferd med å bli implementert for lungekreftdiagnostikk ved norske sykehus. Det er en rekke ulike NGS-baserte teknologier som kan være aktuelle. Det vises til referatet fra møtet i Bestillerforum 1.11.19 der det ble diskutert hvor vidt alle tester skal gjennom Nye metoder. En god tilnærming vil være å prioritere tester der beslutningen har stor påvirkning, enten økonomisk, ved at det medfører stort ressursbehov, eller prioriteringsmessig.

Metodevarsel - companion diagnostics

1. Status og oppsummering

Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

1.1 Oppsummering

Dette metodevarselet tar utgangspunkt i test for RET (REarrangert ved Transfeksjon) som «companion diagnostic» for behandling med selpercatinib ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel. Mutasjoner i RET genet gir opphav til aktive former av tyrosine kinase (TKR), og som er assosiert med ukontrollert celledeling, invadering, og spredning i kroppen i nevnte kreftformer (1). Endringer i RET genet kan oppdages gjennom ulike metoder. Foreløpige søk i PubMed har ikke identifisert relevant forskningsdokumentasjon om nøyaktigheten av tester for RET-mutasjoner eller hvilken klinisk betydning en positiv test kan tenkes ha for sykdomsforløpet.

Populasjon: Personer med skjoldbruskkjertelkreft eller lungekreft

Komparator:

Intervensjon: RET testing

Utfall:

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

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

Underområde:
Lungekreft
Skjoldbruskkjertelkreft

1.4 Tagger/søkeord

- ☒ Companion diagnostics
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for bruk

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

Kommentar:

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for godkjenning

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

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
- ☐ Hurtig metodevurdering
- ☐ Forenklet metodevurdering

1.9 Aktuelle områder for metoden

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

Kommentar:

Det må avklares hvilke aspekter ved RET tester som anses mest klinisk relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

2. Beskrivelse av metoden

Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

Generisk navn	Ikke spesifisert
Produktnavn	Ikke spesifisert
Produsenter	Ikke oppgitt

2.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	RET (REarrangert ved Transfeksjon) er et gen som består av 21 eksoner. Mutasjoner (eller fusjoner) i genet kan føre til abnormal celledeling, og det refereres til som et «proto-oncogen» hvor det har vært rapportert positive funn i opptil av 30 % pasienter med thyroidea kreft og hos 1-2 % hos de med lungekreft (1). Mutasjoner i RET genet gir opphav til aktive former av tyrosine kinase (TKR), og som er assosiert med ukontrollert celledeling, invadering, og spredning i kroppen i nevnte kreftformer (1). Endringer i RET genet kan oppdages gjennom ulike metoder. Det er ikke alltid at immunhistokjemiske metoder er egnet for å oppdage mutasjoner, og fluorescence in situ hybridization (FISH) og reverse transcriptase PCR kan være komplementære diagnostiske verktøy. Neste generasjonssekvensering (NGS eller dypsekvensering) brukes for å kartlegge nukleotidrekkefølgen hos pasienter. I større studier gjort med lungekreftpasienter, har RET fusjonsgener vært forbundet med adenomkarsinom histologiske subtyper, aldri røykt status, ung alder og et mer fremtreden sykdomsbilde (2). DNA (eller RNA) kan trekkes ut fra perifer venøst blod hvor arvematerialet ekstraheres fra lymfocytter hvor analyseresultater kan affimeres ved bruk av PCR (3). Ved bruk av dypsekvensering (NGS) er det større muligheter for å oppdage RET mutasjoner (fusjoner), da store deler av arvemassen kan kartlegges samtidig. Det er samtidig viktig å være klar over at NGS baserte genpanel ikke oppdager alle typer genetiske feil hos pasienter. NGS arbeidet kan innebære tidkrevende analyser. Det er ikke innhentet nærmere opplysninger om metoder for DNA ekstraksjon og Real Time PCR målinger, eller bruk av Sangersekvensering som sammenligningsgrunnlag. Mulighet for å kunne utføre NGS øker på norske laboratorier, og paneltester som inkluderer høypenetrante gener vil være gunstig å utføre sett i sammenheng med klinisk relevans og nytteverdi på norske sykehus. DNA-varianter som ikke kan verken klassifiseres som nøytrale eller som patogene omtales oftest som varianter med usikker signifikans (VUS) (3). Negativ prediktiv verdi er vanskelig å vurdere for de fleste NGS-baserte paneler, og praksisen bør derfor ikke anses som aktuell som egnet differensialdiagnostikk uten komparentopplysninger (3). Tester for RET mutasjoner kan ikke tolkes eller leses uten klinisk kontekst, og det er viktig at personalet som jobber på laboratoriet mottar opplysninger om symptomer, sykdomsforløp, tidsutvikling, komorbiditet, alvorlighetsgrad og arvelig belastning (1).
Potensiell nytte	Hos pasienter med lungekreft kan det se ut til at RET testing vedrørende sensitivitet og spesifisitet er begrenset hos pasienter med små kreftsvulster, men at andelen falsk negative kan reduseres ved å bruk av NGS (6). Kostnadshensyn av de gener som analyseres bør gjenspeile klinisk nytteverdi for den spesifikke krefttypen. Analyser av DNA (eller RNA) i blodet, såkalt fritt sirkulerende tumor DNA (eller RNA) kan være med på å bestemme den prognostiske verdien gjennom RET målinger gjort ved NGS (6).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Lungekreft har høy dødelighet og det er et markant behov for å kunne tilpasse en optimal behandling til den enkelte pasient basert på prediktive testmarkører og effektestimater fra kliniske studier (7). Å ta valide vevsprøver fra lungetumorer eller skjoldbruskkjertler er ikke alltid gjennomførbart av tekniske årsaker eller at det utsetter pasienten for stor risiko (7). Å

	anvende testmetoder for å analysere kreftcellenes egenskap uten å utsette pasienter for risikabel prøvetaking vil være et formål med klinisk praksis i nær fremtid.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Ved lungekreft skilles det hovedsakelig mellom ikke-småcellet lungekarsinom (85 %) og småcellet lungekarsinom (15 %) (4). I Norden er lungekreft den vanligste kreftformen. I Norge er det den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner (4). Det er flere undergrupper av ikke-småcellet lungekarsinom. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom eller storcellet karsinom. Samlet utgjør ikke-småcellet lungekarsinom og småcellet lungekarsinom cirka 97 % av alle karsinomer i lungene (4). De er høygradig maligne og sterkt relatert til røyking. Av totalt 3351 nye lungekrefttilfeller i Norge i 2018, ble 1677 påvist hos menn og 1674 hos kvinner, forekomsten av lungekreft øker blant begge kjønn, men mest hos kvinner (4). Kreft i skjoldbruskkjertelen (thyroidea) utvikler seg ulikt iht til sykdomsforløp og prognose etter behandling, i omlag 90 % av tilfellene utgår maligne tumorer fra epitelcellene i thyroideafoolliklene (5). Papillært thyroideakarsinom (PTC) utgjør de fleste tilfellene men det forekommer også follikulært thyroideakarsinom (FTC) og medullært thyroideakarsinom (MTC) hvor RET testing har vært mest undersøkt i sistnevnte (5). Forekomsten av palpable knuter er omkring 5 % i den voksne befolkningen, men ved ultralyd kan man påvise knuter hos opptil 70 % hvor andelen maligne tumorer er beskjedne (5). Andre typer kreft i skjoldbruskkjertel: differensierte folliklepitelderiverte, papillært thyroideakarsinom (PTC), udiffensiert anaplastisk thyroideakarsinom og lite differensiert thyroideakarsinom. I 2018 ble det diagnostisert 408 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge (5). Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, i 2018 var det 294 kvinner og 114 menn som fikk diagnosen, hvor halvparten av de som rammes er under 50 år (5).
Dagens behandling	Det vites ikke hvilken eksakt klinisk betydning en RET positiv test har å si for det videre sykdomsforløp for en pasient med lungekreft eller kreft i skjoldbruskkjertelen men et positivt resultat kan styrke den diagnostiske utredning og bidra med at genetiske forhold belyses ovenfor pasient og pårørende om prognose, helse og livskvalitet.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM07620 og LM07020

2.2 Referanser

- 1) Zhang Q, Xu C, Wang W, et al. Comparison of Rearranged During Transfection (RET) Gene Rearrangements in Primary Versus Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Med Sci Monit.* 2018;24:8207-8212.
- 2) Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(1):27-45. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.021
- 3) (Rovcanin B, Damjanovic S, Zivaljevic V, Diklic A, Jovanovic M, Paunovic I. The results of molecular genetic testing for RET proto-oncogene mutations in patients with medullary thyroid carcinoma in a referral center after the two decade period. *Hippokratia.* 2016;20(3):187-191.
- 4) <http://oncolex.no/Lunge>
- 5) <http://oncolex.no/Skjoldbruskkjertel?lg=print>
- 6) New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1) Alessandro Russo^{1,2} & Ana Rita Lopes^{1,3} & Michael G. McCusker¹ & Sandra Gimenez Garrigues¹ & Giuseppina R. Ricciardi² & Katherine E. Arensmeyer¹ & Katherine A. Scilla¹ & Ranee Mehra¹ & Christian Rolfo¹
- 7) Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1571-1578. doi:10.1038/bjc.2014.36

3. Dokumentasjonsgrunnlag

Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Foreløpige søk i PubMed har ikke identifisert relevant forskningsdokumentasjon om nøyaktigheten av tester for RET-mutasjoner eller hvilken klinisk betydning en positiv test kan tenkes ha for sykdomsforløpet.

Det er blitt søkt i clinical trials.gov hvor søket resulterte i 12 studier men uten dokumentasjon for kvaliteter ved testen (sensitivitet, spesifisitet, prediktiv verdi, intern / ekstern validitet).

Identifiserte pågående kliniske studier spesifikt for behandling av RET-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) eller kreft i skjoldbruskkjertel med selpercatinib, gir ikke utfyllende dokumentasjon om testmetoder brukt i seleksjon av pasienter til inklusjon i studiene.

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	Angående om det er dokumentasjon basert på ulike innfallsvinkler: Sammenligning av tester – ikke utført. Prognostiske verdier av tester – ikke analysert. Sensitivitets / spesifisitetsanalyse – ikke utført. Kost-nytte analyse – ikke utført.
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> - [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Metoden er ikke under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA.
Metodevarsel	Identifiserte metodevarsler for behandling av RET-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) eller kreft i skjoldbruskkjertel med selpercatinib, gir ingen nyttig dokumentasjon om hvilke testmetoder som er brukt i seleksjon av pasienter til inklusjon i studiene, eller nøyaktigheten av testmetodene.
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant.

4. Versjonslogg

Tester som påviser endringer i RET genet ved ikke småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel

4.1 Dato	4.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_093: Tester for RET-fusjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det pågår medikamentutprøvnings for pasienter med RET-fusjons-positiv NSCLC inkluderes.
Er det klinisk behov for metoden?	Ved NSCLC er det stadig flere genforandringer som har betydning for valg av behandling. Et typisk trekk er at det er få pasienter i hver gruppe av slike forandringer. For RET-fusjon er det i øyeblikket behov for testing med tanke på henvisning til inklusjon i medikamentutprøvnings.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det må vurderes opp mot utviklingen i innføringen av brede NGS-paneler. Se under.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Fra et klinisk ståsted er det ønskelig med såkalte brede NGS-paneler som avdekker alle relevante genforandringer, i en og samme undersøkelse, heller enn at man foretar parallelle eller sekvensielle undersøkelser på samme tumorvev. Med relevante forandringer menes her både de genforandringer som det finnes medikamenter for, og de som det pågår kliniske studier som man kan henvise til. Per i dag inngår RET-fusjon ved NGS-undersøkelse, så vidt vites, ved noen institusjoner, men ikke alle. Henvendelse til de universitetssykehusenes molekylærpatologi-enheter vil kunne avklare status og utvikling.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Metodevarselet fra FHI er svært upresist i det man blander sammen begrepene RET-mutasjon og RET-fusjon. For NSCLC er det per

	i dag tumorer med RET-fusjon som det pågår kliniske studier på, og hvor påvisning av slik forandring kan få betydning for pasienten.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Helse Bergen HF Lungeavdelingen

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

Innspiller signaliserer at brede genpanel bør vurderes fremfor enkelttester, både med tanke på optimal persontilpasset terapi og inklusjon i pågående studier. Bør det nasjonale og regionale nettverket for persontilpasset medisin kobles sterkere inn i utviklingen av genpanel fremfor å bruke ressurser på enkelttester i Nye Metoder-systemet?

Innspill til Nye metoder

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

Metode ID2020_093: RET test ved ikke-småcellet lungekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk, begrenset. Det er ved Avd. for patologi OUS (Molekylærpatologi) nylig (1. august 2020) innført dypsekvensering Childhood Cancer panel lungekreft hvor RNA-analyse av RET-translokasjon inngår.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, ca 1-2% av ikke-småcellet lungekreft er rapportert å ha RET-mutasjon. Det finnes kinasehemmere for denne problemstillingen (i hvert fall en som er FDA-godkjent), foreløpig ikke godkjent i Norge.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Begrenset.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vurdering av prioritering bør gjøres av onkologer.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja (dvs om NGS). For vurdering av behandlingseffektivitet av RET-positiv lungekreft og pågående studier har lungeonkologene best oversikt.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	FISH mhp RET-rearrangering er mulig men tid/arbeids-krevende. Immunhistokjemisk undersøkelse av RET-mutasjoner ved denne problemstillingen er rapportert å ha lav sensitivitet og spesifisitet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Fordelen med NGS er at flere mutasjoner kan undersøkes samtidig (i panelet inngår også analyse av ROS1, ALK, BRAF, NTRK-ETV6, MET og EGFR) hvilket sparer tid og gjør at flere analyser kan gjøres på mindre mengde vev.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Clara Hammarström	Patolog, overlege, fagansvarlig lunge	Avd. for patologi, Rikshospitalet

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_093

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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (28.09.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Lungekreft: RET-fusjoner inngår sammen med mange allerede innførte og fremtidige nødvendige analyser i NGS-paneler som er i ferd med å bli implementert for lungekreftdiagnostikk ved norske sykehus. Det er en rekke ulike NGS-baserte teknologier som kan være aktuelle. Det vises til referatet fra møtet i Bestillerforum 1.11.19 det ble diskutert hvor vidt alle tester skal gjennom Nye metoder. En god tilnærming vil være å prioritere tester der beslutningen har stor påvirkning, enten økonomisk, ved at det medfører stort ressursbehov, eller prioriteringsmessig.

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer: 189-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sykehusinnkjøp HF, LIS og Statens legemiddelverk
Dato:	13. oktober 2020

Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) og ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) - utvidelse av indikasjoner. Videre håndtering i Nye metoder

Epclusa og Harvoni har fått indikasjonsutvidelse og nye pakninger. Disse er ikke meldt inn i systemet og har ikke ID-nummere for indikasjonene.

Hva saken gjelder i korte trekk

Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) er fra før indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus- infeksjon hos voksne.

MT for Epclusa er nå utvidet for pediatrik bruk, og det er lansert en ny pakning som er ment til dosering av barn 6-18 år. Effekt og kostnader anses å være sammenlignbare med allerede innført behandling til pasienter over 18 år. Antall pasienter mellom 6-18 år er lavt.

Sykehusinnkjøp anbefaler derfor at den nye pakningen inkluderes i gjeldende rammeavtale som er gyldig til og med 31.3.2020. Videre vil Epclusa, alle styrker, inngå i LIS-anbudet på like vilkår som for de øvrige direktevirkende antivirale legemidlene til behandling av hepatitt C.

Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) er fra før indisert til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 12 år og eldre som veier over 35kg.

Harvoni har fått MT for pediatrik bruk, og det er lansert nye pakninger som er ment til dosering av barn 3-12 år. Effekt og kostnader anses å være sammenlignbare med allerede innført behandling til pasienter over 12 år. Det er svært få aktuelle pasienter.

Sykehusinnkjøp anbefaler derfor at de nye pakningene inkluderes i gjeldende rammeavtale som er gyldig til og med 31.3.2020. Videre vil Harvoni, alle pakninger, inngå i LIS-anbudet på like vilkår som for de øvrige direktevirkende antivirale legemidlene til behandling av hepatitt C.

Vedlegg:

NYE METODER

- Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter i alderen 6 år og eldre som veier minst 17 kg. Prisnotat offentlig versjon.
- Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre. Prisnotat offentlig versjon.

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 6. oktober 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Ledipasvir og Sofosbuvir (Harvoni) utvidelse av indikasjon

Bakgrunn

Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) er fra før indisert til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 12 år og eldre som veier over 35kg. Markedsføringstillatelsen for ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) er nå utvidet slik: Harvoni er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre. Videre er det godkjent en ny formulering og nye styrker: 33,75 mg/150 mg og 45 mg/200 mg drasjert granulat i dosepose.

Gilead har 25.9.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
*	Harvoni, granulat, 37,75mg/150mg, 28 stk	176 349,1		
*	Harvoni, granulat, 45mg/200 mg, 28 stk	176 349,1		

*ikke kjent pr 6.10.2020

Dette tilsvarer en månedskostnad på ■■■■■ NOK med tilbudt LIS-AUP for barn under 35 kg og en månedskostnad på ■■■■■ NOK med tilbudt LIS-AUP for barn over 35 kg, som ikke kan benytte 90mg/400mg filmdrasjert tablett. Månedskostnaden er beregnet med dosering etter vekt i henhold til SPC. Kostnaden for er 12-ukers kur er om lag ■■■■■ NOK LIS-AUP for barn under 35 kg. Årskostnaden for Epclusa er om lag ■■■■■ NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelet Harvoni er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 12 år som veier over 35 kg). Vurderingene av om prioritiseringskriteriene er oppfylt i denne populasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra 3 år er de samme som kostnadene ved behandling av pasienter over 12 år.



Populasjon hepatitt-C	Kostnad for 12- ukers kur
Pasienter > 12 år	
Pasienter 3-12 år	

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har forelagt saken for LIS spesialistgruppe for hepatitt, som mener antall barn som er aktuelle for behandling er svært lavt. Informasjon fra spesialistgruppen tilsier at pедиатriske pasienter også tidligere har vært behandlet for hepatitt C ved å benytte formuleringen beregnet for voksne, eventuelt med noe forsinket oppstart etter diagnose. Sykehusinnkjøp mener derfor det ikke er nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre formuleringene tilpasset barn gitt at kostnadene ved behandling er de samme.

Betydning for fremtidig anskaffelse

De nye pakningene vil kunne inkluderes i eksisterende rammeavtale og anbefalinger som gjelder til og med 31/3-2021. Videre inngår de nye pakningene på lik linje med de andre legemidlene i hepatittanbudet, [REDACTED]

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10-6-2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	25-09-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	6-10-2020	
Saksbehandlingstid:	119 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

Oppsummering

Ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni) har fått markedsføringstillatelse for pедиатrisk bruk, og det er lansert nye pakninger som er ment til dosering av barn 3-12 år. Effekt og kostnader anses å være sammenlignbare med allerede innført behandling til pasienter over 12 år. Det er svært få aktuelle pasienter. Sykehusinnkjøp anbefaler derfor at de nye pakningene inkluderes i gjeldende rammeavtale som er gyldig til og med 31.3.2020. Videre vil ledipasvir og sofosbuvir (Harvoni), alle pakninger, inngå i LIS-anbudet på like vilkår som for de øvrige direktevirkende antivirale legemidlene til behandling av hepatitt C.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 6. oktober 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) utvidelse av indikasjon

Bakgrunn

Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) er fra før indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne. Markedsføringstillatelsen for sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) er nå utvidet slik: Epclusa er indisert for behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon hos pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 17 kg. Samtidig ble det godkjent en ny styrke på 200/50 mg for de filmdrasjerte tablettene.

Gilead har 25.9.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
*	Epclusa tablett, 200mg/50mg, 28 stk	189 692,5		

*ikke fastsatt pr 6.10.2020

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering en tablett daglig i henhold til SPC. Kostnaden for 12-ukers kur er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP. Årskostnaden for Epclusa er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelet Epclusa er tidligere innført i spesialisthelsetjenesten i tråd med markedsføringstillatelsen (pasienter over 18 år) Vurderingene av om prioritiseringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter idet effekten anses som lik uavhengig av alder. Kostnadene ved behandling av barn fra 6 år er de samme som kostnadene ved behandling av pasienter over 18 år.

Populasjon hepatitt-C	Kostnad for 12- ukers kur
Pasienter > 18 år	[REDACTED]
Pasienter 6-18 år	[REDACTED]



Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har forelagt saken for LIS spesialistgruppe for hepatitt, som mener antall barn som er aktuelle for behandling er svært lavt. Informasjon fra spesialistgruppen tilsier at pediatriske pasienter også tidligere har vært behandlet for hepatitt C ved å benytte formuleringen beregnet for voksne, eventuelt med noe forsinket oppstart etter diagnose. Sykehusinnkjøp mener derfor det ikke er nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre formuleringene tilpasset barn gitt at kostnadene ved behandling er de samme.

Betydning for fremtidig anskaffelse

De nye pakningene vil kunne inkluderes i eksisterende rammeavtale og anbefalinger som gjelder til og med 31/3-2021. Videre inngår de nye pakningene på lik linje med de andre legemidlene i hepatittanbudet, og [REDACTED]

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10-6-2020	(Ved behov for to runder)
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	25-09-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	6-10-2020	
Saksbehandlingstid:	119 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

Oppsummering

Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa) har fått markedsføringstillatelse for pediatrisk bruk, og det er lansert en ny pakning som er ment til dosering av barn 6-18 år. Effekt og kostnader anses å være sammenlignbare med allerede innført behandling til pasienter over 18 år. Antall pasienter mellom 6-18 år er lavt. Sykehusinnkjøp anbefaler derfor at den nye pakningen inkluderes i gjeldende rammeavtale som er gyldig til og med 31.3.2020. Videre vil Sofosbuvir og velpatasvir (Epclusa), alle styrker, inngå i LIS-anbudet på like vilkår som for de øvrige direktevirkende antivirale legemidlene til behandling av hepatitt C.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver

Saksnummer: 190-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	16.10.2020

ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF ga 20.11.2017 følgende oppdrag:

«Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ropeginterferon alfa 2b til behandling av polycytemia vera».

Firma anmoder Bestillerforum RHF om å gjøre om på bestillingen fra en kostnad per Qaly-analyse (type C) til en forenklet metodevurdering (type D).

Se vedlagte innspillskjema for begrunnelse.

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:	ID2017_097
Metodens tittel:	Ropeginterferon alfa 2b til behandling av polycytemia vera

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Eivind Jørgensen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oecona AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Eivind@oecona.no / 969 06 294

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Bestillerforum bestemte i sitt møte den 20.11.2017 at Legemiddelverket skulle gjøre en hurtig metodevurdering av legemiddelet Besremi (ropeginterferon alfa-2b), til behandling av polycytemia vera. Markedsføringstillatelse for indikasjonen <i>monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali</i>, ble gitt av Legemiddelverket den 15.02.2019. På grunn av Legemiddelverkets kapasitetsutfordringer for metodevurderinger, ble det i 2019 bestemt å innføre tiltak som kunne avhjelpe disse utfordringene, og sentralt blant disse utfordringene var beslutningen om å innføre ulike løp for metodevurderingene. Dette var altså før Besremi ble gjort til gjenstand for en metodevurdering. Løp A gjelder for metoder der det er tilstrekkelig å oppsummere effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon, plassering i behandlingstilbudet og vise til tidligere alvorlighetsberegning for terapiområdet.

I løp B skal det vurderes om det er sammenlignbar effekt mellom nytt og etablert legemiddel. Det er ikke tidligere gjort noen metodevurderinger av polycytemia vera, og det foreligger dokumentert mereffekt sammenlignet med standard behandling som ikke er et etablert legemiddel, så verken løp A (konkurranseutsetting) eller B (relativ effektvurdering) synes å være aktuelle. Av de fire løpene, er det således kun C (kostnad per Qaly-analyse) og D (forenklet metodevurdering) som er aktuelle for Besremi.

Prevalensen av polycytemia vera i Norge er 9,2 per 100 000 (Roaldsnes et al. 2017). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i EU (EMA 2017)

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 er ikke i bruk i Norge i dag.

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

Metoden er aktuell for pasienter med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

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

Det finnes ingen medikamentell behandling av polycytemia vera som har blitt gjort til gjenstand for en hurtig metodevurdering.

Populasjon: Pasienter med polycytemia vera.

Intervensjon: Besremi

Comparator: Ruxolitinib (Jakavi) og Pegintererfon alfa-2a (Pegasys) er begge nevnt som behandlingsalternativer i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Helsedirektoratet 2018) Etter det vi forstår er Pegasys, som ikke har indikasjonen, benyttet off label. Dette produktet er varslet å skulle trekkes fra markedet. Jakavi er ikke gjort til gjenstand for en metodevurderinger. Hydroxurea er nevnt som førstevalg i behandlingsretningslinjene for pasienter over 75år.

Retningslinjene anbefaler interferon alfa som første valg for pasienter < 60 – 65 år, hydroxurea som andre valg og ruxolitinib som tredje. For pasienter 60-65 til 75 år anbefales hydroxyurea eller interferon-α som førstevalg, ruxolitinib som andrevalg. For pasienter > 75 år er hydroxurea første valg, interferon eller ruxolitinib eventuelt kombinasjonsbehandling (hydroxyurea-anagrelide, hydroxyurea- interferon-α, interferon- α + anagrelide) andre valg. Retningslinjene for helseøkonomiske analyser slår fast at det er det legemiddelet som i størst

grad fortrenses som skal være komparator. For pasienter som er intolerante eller er resistent til behandling med hydroxurea, er det vår oppfatning at dette må være Jakavi til tross for den manglende metodevurderingen.

Outcome: Trombotiske komplikasjoner, miltstørrelse og helserelatert livskvalitet kan være aktuelle effektparametere.

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

I tillegg til at sykdommen medfører økt dødelighet, har den også som konsekvens betydelig reduksjon i livskvalitet. Dette er knyttet til bl.a. tretthet/utmattelse, kløe, nattesvette, skjelettsmerter og splenomegali.

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

n/a

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

Ja.

10. Andre kommentarer

Hensikten med dette innspillsdokumentet, er å anmode Bestillerforum om å omgjøre bestillingen til Legemiddelverket fra en kostnad per Qaly-analyse (type C) til en forenklet metodevurdering (type D).
Begrunnelsen for dette er først og fremst at dette er en sykdom som det i liten grad foreligger legemidler i Norge med godkjent indikasjon for, og som har blitt bestemt at skal innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten med finansiering over regionale helseforetaks budsjetter. Dette kunne være Jakavi eller hydroxyurea. Venesection er én anbefalt behandling, og metodevarselet nevner også Busulfan som gir økt risiko for sekundær akutt myelogen leukemi etter tidligere behandling med hydroksyurea.

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).

Oecona skriver dette forslaget på vegne av AOP Pharma som er eier av markedsføringstillatelsen for produktet. Oecona utfører konsulentttjenester for klienter i legemiddelbransjen, blant annet AOP Pharma.

Saksnummer: 191-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14. oktober 2020

Overføring av finansieringsansvar fra Folketrygden til de regionale helseforetakene fra og med 01.02.2021 - se vedlagt legemiddelliste

Notatet er utarbeidet i en arbeidsgruppe med representanter fra Sykehusinnkjøp HF, LIS, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken gjelder i korte trekk

De regionale helseforetakene (RHF-ene) får finansieringsansvar for ytterligere legemidler. Notatet inneholder forslag til videre prosess i Nye metoder og ber om avklaring på denne og eventuelt hvilke metodevurderinger Bestillerforum RHF gir oppdrag om i tilknytning til overføringen 1.2.2021.

Bakgrunn for saken

Som lagt frem i forslag til nasjonalbudsjett, Prop.1S (2020-2021), overføres finansieringsansvaret for legemidlene på vedlagte liste til de regionale helseforetakene 1.2.2021. Det omfatter legemidler til behandling av symptomer ved MS, behandling av narkolepsi samt gjenværende legemidler til bruk ved immunsvikt og sjeldne sykdommer.

Informasjon om legemidlene og forslag til prosess i Nye metoder

Legemidler ved MS

Metodevurderingene av Fampyra og Sativex er ferdigstilt i blåreseptordningen og gruppen anbefaler at det ikke fattes vedtak for blåresept, men avventer dette slik at beslutning om bruk blir tatt i Nye metoder siden ansvaret fremover skal være hos RHF-ene.

NYE METODER

Følgende indikasjoner er vurdert i blåreseptordningen;

- Fampridin (Fampyra) for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter med multipel sklerose (MS) og problemer med å gå (EDSS 4-7).
- Cannabidiol, tetrahydrocannabidiol (Sativex) til behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling.

Arbeidsgruppens forslag til videre prosess:

Legemiddelverket oversender ferdigstilte metodevurderinger for Fampyra og Sativex til sekretariatet for Bestillerforum RHF innen fristen for møtet 26. oktober.

Det opprettes ID for metodene i Nye metoder og metodene legges frem på møtet den 26. oktober i Bestillerforum RHF sammen med metodevurderingene fra blåreseptordningen. Det er ikke nødvendig å bestille nye metodevurderinger, men Bestillerforum RHF må bestille prisnotater fra Sykehusinnkjøp HF. (Sykehusinnkjøp HF kan starte forhandlingsprosess etter behandling i Bestillerforum RHF). Når prisnotater foreligger, sendes disse sammen med rapportene fra Legemiddelverket i ordinær prosess for utkvittering og deretter til RHF-ene som forbedrer saker for beslutning.

Pasienter som allerede får Fampyra og Sativex på blå resept får fortsette behandlingen så lenge den er medisinsk begrunnet.

Helfo tidsbegrenser vedtak til 12 måneders varighet for nye pasienter på Fampyra fra og med oktober.

Legemidler ved narkolepsi

Både modafinil og natriumoksybat kan anses som etablert behandling, og kan gå inn i anbud. Arbeidsgruppen anbefaler at det ikke tildeles ID eller gis oppdrag om metodevurderinger for disse legemidlene i forbindelse med overføringen.

Resterende legemidler

Gruppen anbefaler ikke bestilling av metodevurdering da det er få nye pasienter som startes med disse og det foreligger ikke norsk markedsføringstillatelse på Diklofenamid. Gruppen anbefaler derfor ikke at det tildeles ID eller gis oppdrag om metodevurdering på disse legemiddelene i forbindelse med overføringen.

Vedlegg: Legemidler med utgifter - status metodevurdering 2021

Sak 191-20 Vedlegg: Legemidler med utgifter_status metodevurdering 2021

Handelsnavn, eks.	Virkestoff	ATC-kode	Bruksområde	Brukere 2019*	Omsetning i mill. 2019*	Metodevurdert?	§2	Refusjonsberettiget bruk	Avslått	Kommentar
Sativex	cannabinoider	N02BG10	MS	399	9,7	Ferdigstilt	nei			Bestilt av Hdir
Alle (Fampyra)	fampridin	N07XX07	MS	1748	36,1	Ferdigstilt	nei			Bestilt av Hdir MT 2012, snart patentutløp?
Alle (Modiodal)	modafinil	N06BA07	narkolepsi	482	6,7	Ja	nei		ja	Metodevurdert i 2004, avslått. Generika
Alle (Xyrem)	natriumoksybat	N07XX04	narkolepsi	144	13,4	nei	nei			Generika
Alle (Imukin)	interferon gamma	L03AB03	Immunsvikt og kronisk granulomatøs sykdom (CGD)	5	0,4	nei	nei			MT 1993
Alle (Keveyis)	diklofenamid	S01EC02	familær periodisk paralys	11	8,2	Nei	Nei			Uten MT

* Utgifter og brukere på blå resept

Saksnummer: 192-20

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	15.10.2020

Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler):

ID2019_025, ID2019_095, ID2019_115, ID2020_005, ID2020_026, ID2020_029

Hva saken omhandler i korte trekk

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

ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda)

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (18.03.2019): Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Dette ble 14.10.2020 endret / presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

(Se vedlegg sak 192-20 Vedlegg A ID2019_025 endring indikasjonsordlyd)

ID2019_095 Gilteritinib (Xospata)

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (21.10.2019): Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML). Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av den tilhørende testen.

Dette ble 06.10.2020 endret / presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib (Xospata) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av den tilhørende testen.

(Se vedlegg sak 192-20 Vedlegg B ID2019_095 Endring i bestillingsordlyd)

ID2019_115 Entrectinib

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (16.12.2019): En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Dette ble 14.10.2020 endret / presisert til: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

(Se vedlegg sak 192-20 Vedlegg C ID2019_115 Endring i indikasjonsordlyd)

ID2020_005: Filgotininb (Jyseleca)

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (30.03.2020): En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 05.10.2020 endret / presisert til: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for filgotininb (Jyseleca), i monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

(endring utført etter informasjon på mail 29.09.2020 fra Statens legemiddelverk – metoden er også sendt til beslutning 15.10.2020)

ID2020_026 Nivolumab (Opdivo)

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (25.05.2020): En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Dette ble 16.10.2020 endret / presisert til: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

(Se vedlegg sak 192-20 Vedlegg D ID2020_026 Endring av bestilling)

ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio)

Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (25.05.2020): En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor / tezakaftor / ivakaftor som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon.

Dette ble 14.10.2020 endret / presisert til: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

(Se vedlegg sak 192-20 Vedlegg E ID2020_029 - Endring av bestillingsordlyd)

Saksnummer: 192-20 – Vedlegg A

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	

ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIII Førstelinjebehandling av plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.03.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Informasjon til Bestillerforum RHF om denne bestillingen

Legemiddelerket ønsker å informere Bestillerforum/ sekretariatet for Nye metoder om at indikasjonsordlyden for dette produktet avviker noe fra den som ordlyden som er benyttet i bestillingen.

Pembrolizumab har fått følgende indikasjonsordlyd relevant for denne saken:

Plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombinasjon med platinabasert og 5-fluorouracil (5-FU) kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende

plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig at ordlyden i bestilling ID2019-025 oppdateres slik at den reflekterer den endelige godkjente indikasjonen til preparatet.

Oppdatert ordlyd i bestillingen bør lyde:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av metastatisk eller inoperabelt tilbakevendende plateepitelkarsinom i hode og hals hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.

Saksnummer: 192-20 – Vedlegg B

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	05.10.2020

ID2019_095 – Gilteritinib – Til behandling av akutt myeloid leukemi (AML)

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket ønsker å informere Bestillerforum/sekretariatet for Nye metoder om at indikasjonsordlyden for dette produktet avviker noe fra den ordlyden som er benyttet i bestillingen. Legemiddelverket foreslår å endre tittel på bestilling ID2019_095 for å reflektere indikasjonen vedrørende gilteritinib (Xospata):

Xospata er indisert som monoterapi for behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_095

Legemiddelverket foreslår derfor å endre ordlyd på bestilling fra:
Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML). Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av den tilhørende testen.

Til ny bestillingsordlyd:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib til behandling av **voksne med residiverende eller refraktær** akutt myeloid leukemi (AML) **med FLT3-mutasjon**. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av den tilhørende testen.

Saksnummer: 192-20 – Vedlegg C

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.09.2020

ID2019_115 – Entrectinib – Til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket ønsker å informere Bestillerforum/ sekretariatet for Nye metoder om at indikasjonsordlyden for dette produktet avviker noe fra den ordlyden som er benyttet i bestillingen. Legemiddelverket foreslår å endre tittel på bestilling ID2019_115 for å reflektere indikasjonen vedrørende Entrectinib (Rozlytrek):

Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_115

Legemiddelverket foreslår derfor å endre ordlyd på bestilling fra:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Til ny bestillingsordlyd:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Saksnummer: 192-20 – Vedlegg D

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	09.10.2020

ID2020_026 – Nivolumab (Opdivo) – Indikasjon XVI – Behandling av voksne pasienter med inoperabel avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår å endre tittel på bestilling ID2020_026 til å spesifisere at det gjelder plateepitelkarsinom.

Bakgrunn for saken

Spiserørskreft har to hovedformer (plateepitelkarsinom og adenokarsinom), og metodevurderingen og indikasjonen dreier seg bare om plateepitelkarsinom (som er cirka 25 % av spiserørskrefttilfellene i Norge).

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2020_0026

For å tydeliggjøre hvilken form av spiserørskreft denne metodevurderingen gjelder bør tittel på bestillingen reflektere indikasjon for nivolumab (Opdivo).

Legemiddelverket foreslår å endre ordlyd på bestilling fra:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Til ny bestillingsordlyd:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Saksnummer: 192-20 – Vedlegg E

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	09.10.2020

ID2020_029 – Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor - Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket ønsker å informere Bestillerforum/ sekretariatet for Nye metoder om at firma har søkt om en indikasjonsutvidelse vedrørende innvilget indikasjon. Godkjent indikasjon per dags dato for Kaftrio er:

Kaftrio er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som er homozygote for F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet eller heterozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet med en minimal funksjon (MF)-mutasjon.

Indikasjonsutvidelsen firma søker om er:

Kaftrio er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

Endringen vil medføre en bredere pasientpopulasjon, og Legemiddelverket anser det mest hensiktsmessig å motta dokumentasjonspakken for metodevurdering samlet i ett oppdrag.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2020_029:

Legemiddelverket foreslår derfor også å endre ordlyd på bestilling fra:

Beslutning i Bestillerforum RHF (25.05.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon.

Til ny bestilling:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor) som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

Legemiddelverket foreslår derfor også å endre teksten på metodesiden fra:

Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon

Til:

Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år

SPC og referanse

Saksnummer: 193-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.09.2020

ID2019_114 – Brentuksimabvedotin (Adcetris) - Indikasjon V - Førstelinjehandling av voksne pasienter med CD30+ perifert T-cellelymfom

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket ønsker å informere Bestillerforum/ sekretariatet for Nye metoder om at indikasjonsordlyden for dette produktet avviker fra den ordlyden som er benyttet i bestillingen. Legemiddelverket foreslår å endre tittel på bestilling ID2019_114, for å reflektere godkjent indikasjon for Brentuksimabvedotin (Adcetris).

Endelig indikasjon:

ADCETRIS i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison (CHP) er indisert til voksne pasienter med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_114

Legemiddelverket foreslår derfor å endre ordlyd på bestilling fra:

Beslutning i Bestillerforum RHF (16.12.2019)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) til førstelinjehandling av voksne pasienter med CD30+ perifert T-cellelymfom

Til ny bestillingsordlyd:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

Saksnummer: 194-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	15.10.2020

ID2019_078: Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår å endre bestilling for ID2019_078

Dagens bestilling: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Bakgrunn for saken

Kombinasjonsbehandlingen daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) ble bestilt som et C-løp.

MT-innehaver av daratumumab har levert inn tre kostnad-per-QALY analyser. En er basert på en direkte sammenlikning av DVTd mot kombinasjonen bortezomib, talidomid og deksametason (VTd), og to andre på indirekte sammenlikninger, henholdsvis DVTd mot bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), og DVTd mot bortezomib, syklofosfamid og deksametason (VCd).

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2019_078

I norske behandlingsretningslinjer er det VRd som anbefales til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Kombinasjonene VCd og VTd angis som alternativer (1). En kliniker har foreløpig gitt tilbakemelding på at det er VRd som er i bruk til denne gruppen pasienter i dag. Det pågår en fase III studie undersøker effekten av VRd mot VRd+ daratumumab (DVRd), og trolig får mange av pasientene tilgang på disse behandlingskombinasjonene

igjennom denne studien (2). Imidlertid har hverken VRd eller VCd noen godkjent indikasjon for behandling av denne pasientgruppen på nåværende tidspunkt.

Den pågående fase III studien vil også ifølge kliniker, gjøre kombinasjonen DVTd i aktuell bestilling mindre aktuell å bruke, metoden vil kun på sikt være aktuell for deler av populasjonen.

Legemiddelverket har videre gått igjennom tidligere refusjonsstatus og vurderinger gjort i Nye Metoder, og finner ikke at det tidligere i systemet er gjort vurderinger av eller innført behandlingsregimer til nydiagnostiserte pasienter (førstelinje) med myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Da hverken kombinasjonen VRd, VCd eller VTd tidligere er vurdert kostnadseffektive, har ikke de innleverte helseøkonomiske analysene noe anker. Dermed vil det ikke være mulig å gjøre en meningsfull kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot hverken VTd, VRd eller VCd.

Ved gjennomgang av den innleverte dokumentasjonen, finner Legemiddelverket ved en samlet vurdering av både dokumentasjonen og forholdene beskrevet over, at denne ikke vil gi et troverdig resultat av CUA-analysen som er egnet som beslutningsgrunnlag. Blant annet er det ikke mulig ut i fra den innleverte indirekte sammenligningen å etablere et valid relativt effektestimat for DVTd mot VRd gitt vesentlige ulikheter i studiedesign.

Legemiddelverket forslår å endre bestillingen fra et C-løp til en forenklet metodevurdering som belyser effekt, sikkerhet og behandlingskostnader (D-løp) samt norsk klinisk praksis for behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Forslag til ny bestillingsordlyd: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for av daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Referanser

- 1) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2020.
<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose>
- 2) Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma (Perseus) Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710603>.

Saksnummer: 195-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	15.10.2020

Eksempel: ID2019_006- Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

Hva saken omhandler i korte trekk

Forslag til endring av bestilling fra Hurtig metodevurdering (C) til forenklet metodevurdering løp D.

Bakgrunn for saken

Det er bestilt en hurtig metodevurdering av onasemnogene abeparvovec til behandling av SMA, og legemiddelfirmaet AveXis har levert dokumentasjon til metodevurderingen. Legemiddelverket har startet sin vurdering av innsendt dokumentasjon, og vurderer basert på denne og annen tilgjengelig dokumentasjon og kunnskap, at det kun er praktisk mulig å gjøre en forenklet vurdering. Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier som kan kvantifisere relativ effekt i forhold til relevant komparator nusinersen (Spinraza). Det samlede datagrunnlaget, som baserer seg på flere ulike kilder, kan derfor heller ikke brukes for å estimere en troverdig IKER i en kostnad-nytte analyse.

Legemiddelverket foreslår derfor å endre bestilling i saken ID2019_006.

Opprinnelig bestilling:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for onasemnogene abeparvovec til behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Foreslås endret til ny bestillingsordlyd:

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA).
Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 196-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	6.okt.2020

Angående ID2018_117 Videokamera sanntids overvåking (AlignRT) for presis intrakraniell stråleknivbehandling (sak 196-18)

Bakgrunn for saken

Sak 196-18 (ID2018_117 Videokamera sanntids overvåking (AlignRT) for presis intrakraniell stråleknivbehandling) ble utsatt i Bestillerforum RHF (17.12.2018) da det ble mottatt innspill fra flere RHF og Direktoratet for strålevern og atomomsikkerhet om at beskrivelsen i metodevarslet hadde uklarheter og hadde misforstått metoden. Saken skulle tas opp igjen på et senere møte.

Informasjon til Bestillerforum RHF

- AlignRT er et system for overflateskanning av pasienter. Et slikt posisjoneringssystem kan brukes med forskjellige typer for strålebehandling.
- Tidligere metodevarsel beskrev at AlignRT kunne brukes med strålekniv (GammaKnife), dette er ikke riktig.
- Stereotaktisk strålekirurgi / terapi som GammaKnife (Elekta) og CyberKnife (Accuray) er egne komplette systemer som inkluderer eller krever egne spesifiserte posisjonerings- og visualiseringsløsninger og dermed er AlignRT ikke relevant her.
- AlignRT kan være av interesse som et hjelpemiddel ved strålebehandling med lineærakselerator eller hvis det finnes andre (ikke GammaKnife eller CyberKnife) stereotaktiske strålekirurgimetoder i Norge som ikke er avhengige sin egen posisjoneringsløsning.
- Det er i minste noen andre lignende løsninger som AlignRT, f.eks.: Catalyst (C-Rad) og Exactrac (Brainlab – denne bruker røntgensporing (x-ray-tracking)).
- AlignRT og andre posisjoneringssystemer virker allerede være i bruk i Norge.

Når det gjelder intrakraniell strålebehandling er det er tvilsomt om det vil være verdifullt å sammenligne forskjellige posisjoneringssystemer i en metodevurdering. En mulighet kan være å metodevurdere bruken av AlignRT og lignende systemer mot å ikke gjøre det, men metoden er allerede i bruk.

Saksnummer: 197-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	12.10.2020

Helseøkonomiske evalueringer i revurderingsoppdragene

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har fått tre pilotprosjekter for revurdering i oppdrag fra Bestillerforum RHF (ID2020_021, ID2020_022 og ID2020_032). Av disse ble to bestilt som forenklede metodevurderinger som tar utgangspunkt i av andres metodevurdering og retningslinje (ID2020_021 og ID2020_032), og én ble bestilt som en metodevurdering av effekt og sikkerhet (ID 2020_022). De tre pilotprosjektene for revurdering er bestilt av Bestillerforum uten helseøkonomisk vurdering.

FHI vil i dette notatet først kort belyse betydningen av å utarbeide en helseøkonomisk analyse ved revurdering av metoder, gitt de krav til prioritering som Prioriteringsmeldinger tilsier. Deretter vil vi kommentere på hvert revurderingsoppdrag med en anbefaling om hva slags helseøkonomisk analyse som kunne gjøres.

Grunnlag for vurdering ut fra prioriteringskriteriene

Nye metoder er et nasjonalt system for innføring og utfasing av metoder i spesialisthelsetjenesten. Når helsetjenesten foretar en medisinsk-faglig revurdering av hvilken type prosedyre som er best egnet for den enkelte pasient, er prioriteringskriteriene et viktig rammeverk for den kliniske beslutningen. Metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutning om bruk, innføring og utfasing av metoder. Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet.

De regionale helseforetakene (RHF) har, under ledelse av Helse Midt-Norge, fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) å vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk. I oppdragsdokumentet 2019 fra HOD ble det også spesifisert at vurderingen skal gjennomføres basert på prioriteringskriteriene (HOD, Oppdragsdokument 2019).

Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Derfor er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. En modellbasert helseøkonomisk analyse er spesielt mest relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbar sammenlignet med de andre relevante intervensjoner.

Det *kan* imidlertid være tilfeller hvor det vil være tilstrekkelig med en mindre omfattende helseøkonomisk analyse. I disse tilfellene må det være tydelig hvilke begrensninger slike vurderinger har, og i hvilke tilfeller dette kan bestilles fra Bestillerforum RHF. En forenklet helseøkonomisk vurdering kan være aktuell når dokumentasjonen har sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er

tilnærmet like for intervensjonen og komparator. I slike tilfellet er fortsatt viktig å belyse bruk av ressurser ved ulike behandlingsalternativer. Dette kan belyses ved å beregne og sammenliknet bruk av ressurser ved ulike alternativene og utarbeide en budsjettkonsekvensanalyse forbundet med å utfase en metode. I tillegg, kan en enkel økonomisk vurdering kan bestilles når kunnskapsgrunnlaget er begrenset eller av dårlig kvalitet, eller det trengs mer kunnskap før et mer omfattende produkt eventuelt bestilles.

Når det finnes en nylig publisert metodevurdering fra andre internasjonale HTA-organisasjoner kan det være aktuelt at revurdering av effekt og sikkert tar utgangspunkt i slike forskningsbaserte oppsummeringer med bruk av mindre omfattende metode. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater av helseøkonomiske evalueringer fra andre land ikke er direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes for eksempel forskjeller landene imellom vedrørende kostnader, forekomst og behandlingstradisjoner.

FHI ønsker å trekke frem at for å ta beslutninger om å revurdere metoder i spesialisthelsetjenesten, slik som Prioriteringsmeldingen tilsier, skal det ligge til grunn et kunnskapsgrunnlag som innebærer en vurdering av ressursbruk i forhold til nytte, og sykdommens alvorlighetsgrad skal belyses. Dette er spesielt viktig siden i de fleste tilfeller er de aktuelle behandlingsalternativene til den metoden som skal revurderes, ikke metodevurdert fra før.

Videre kommenterer vi på hver enkelt bestilling som gjelder revurdering, og anbefaler hva slags helseøkonomisk analyse som bør gjøres.

Revurderingsoppdragene med kommentarer fra FHI

1. ID2020_021_Akromionreseksjon

Opprinnelige bestilling:

«Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet utarbeide en forenklet metodevurdering for akromionreseksjon ved Impingement syndrom som tar utgangspunkt i en nylig publisert metodevurdering fra Sverige.»

Kommentar fra FHI:

Det er fortsatt betydelig variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden mellom opptaksområdet i Norge. I 2018 ble det utført ca. 1280 operasjoner kun i offentlig sektor og det ser ut til at i Nord-Norge utføres det flere inngrep per innbygger. Den svenske metodevurderingen har konkludert at akromionreseksjon ved impingement syndrom medfører ikke noe klinisk fordel sammenlignet med konservative behandlingsalternativer, samtidig forventes metoden å være mer kostbar.

På bakgrunn av dette mener FHI at det ikke er nødvendig med en omfattende helseøkonomisk evaluering, men i tråd med tilnærmingen i den svenske metodevurderingen er det behov for vurdering av kostnader ved de ulike alternativene og å gjennomføres en budsjettkonsekvensanalyse. Analysene skal basere seg på norske kilder på ressursbruk og klinisk praksis for å belyse potensielle kostnadsbesparelser for hvert RHF, og på nasjonalt nivå.

2. ID2020_022_Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

Opprinnelig bestilling:

«Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet utarbeide en metodevurdering for kirurgi ved karpaltunnelsyndrom. Det bes ikke om en helseøkonomisk vurdering som del av dette oppdraget.»

Kommentar fra FHI:

Karpaltunnelsyndrom forekommer ganske hyppig. I 2018 ble ca. 7160 operasjoner (hovedsakelig i offentlig sektor) utført i Norge. Det er stor variasjon på ca. 80-220 per 100 000 innbyggere mellom opptaksområder.

Flere nylige publiserte systematiske oversikter har vist at kirurgi ved karpaltunnelsyndrom er et godt og effektivt alternativ for visse pasienter sammenlignet med konservative behandlingsalternativer. Flere internasjonale helseøkonomiske evalueringer har også konkludert at metoden kan være kostnadseffektiv sammenlignet med de konservative behandlingsalternativene, men på grunn av utfordringer ved overførbarhet er resultater av disse studiene ikke nødvendigvis gjeldende for Norge.

Av disse grunnene virker det hensiktsmessig å anbefale en fullstendig metodevurdering som også vil innebære en helseøkonomisk evaluering for å undersøke forholdet mellom nytte og ressursbruk ved de ulike behandlingsalternativene for aktuelle pasienter i Norge. En slik vurdering vil gi et bedre faglig beslutningsgrunnlag som omfatter en helhetlig vurdering av prioriteringskriteriene.

3. ID2020_032 Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

Opprinnelig bestilling:

«Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om en forenklet metodevurdering der man gjennomgår retningslinjene fra NICE og formidler disse i henhold til hysterektomi som behandlingsalternativ.»

Kommentar fra FHI:

Det ligger et omfattende arbeid bak NICE sine retningslinjer som inneholder en systematisk oppsummering av effekt og sikkerhet og en helseøkonomisk modellbasert analyse av flere strategier for diagnostikk og behandling ved kraftige menstruasjonsblødninger. Resultater av NICE sin vurdering av effekt og sikkerhet virker å være overførbar til Norge. Imidlertid på grunn av metodologiske og praktiske utfordringer kan resultater fra den helseøkonomiske analysen ikke direkte overføres til norske forhold.

I 2018 ble ca. 1170 hysterektomier utført i Norge. Flere ulike strategier er relevant for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger, inkludert ulike medikamentelle eller kirurgiske alternativer. Kirurgisk behandling benyttes fortrinnsvis for pasienter som ikke opplever bedring med medikamentell behandling. I tillegg for visse pasienter kan hysterektomi være det mest effektive behandlingsalternativet.

På bakgrunnen av dette er det behov for en helseøkonomisk evaluering for å undersøke ressursbruk i forhold til nytte ved de ulike behandlingsalternativene for ulike aktuelle delpopulasjoner. Effekt og sikkerhet ved de ulike alternativene ser ut til å kunne basere seg på utredningen gjort av NICE. FHI skal i samarbeid med kliniske eksperter velge de aktuelle delpopulasjonene og de relevante behandlingsalternativene.

Imidlertid, hvis det for noen av delpopulasjonene viser seg at hysterektomi ikke gir mer helsegevinst sammenlignet med de andre behandlingsalternativene, kan FHI gjennomføre en forenklet helseøkonomisk analyse for å belyse kostnader ved de ulike alternativene samt en vurdering av budsjettkonsekvenser ved utfasing av metoden.

En slik metodevurdering som innebærer oppsummering av effekt, sikkerhet og vurdering av helseøkonomiske konsekvenser vil gi beslutningstakere mulighet til å velge tiltak basert på en samlet vurdering av ressursbruk og nytte ved tiltakene.

Saksnummer: 198-20

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

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	14.10.2020

Hva saken omhandler i korte trekk

- Folkehelseinstituttet skal utarbeide en rapport som skal være et underlag for Bestillerforum RHF om valg og innretning på oppdrag innen persontilpasset medisin. Involvering av fageksperter er viktig for rapportens kvalitet, men fagekspertene er bekymret for om de har tid til å bidra (ref. Sak 145-20, oppdrag ID2019_074).
- Folkehelseinstituttet ønsker å involvere fageksperter i deler av skriveprosessen, et arbeid som vil kreve mer tid av fagekspertene enn hva som kan forventes. Folkehelseinstituttet ønsker å undersøke om det gis anledning til å benytte FHI-midler til å betale fagekspertene direkte for den jobben de gjør.

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag utarbeide en rapport som skal være et underlag for Bestillerforum RHF om valg og innretning på videre oppdrag innen persontilpasset medisin (ref. Sak 145-20, oppdrag ID2019_074). Folkehelseinstituttet ser behov for tett involvering av oppnevnte fageksperter i deler av rapporten.

Fagekspertene som er oppnevnt via Nye metoder har uttrykt bekymring for om de har tilstrekkelig tid og ressurser til å bidra i arbeidet. Folkehelseinstituttet ba Bestillerforum RHF og fagdirektørene om å legge til rette for dette, men Bestillerforum RHF konkluderte med at fageksperter som bidrar i metodevurderingsarbeidet på vegne av de regionale helseforetakene gjør dette arbeidet innenfor rammen av sin stilling ved helseforetaket (ref. Sak 145-20, oppdrag ID2019_074).

For å levere et relevant arbeid med god kvalitet ønsker Folkehelseinstituttet utvidet involvering av eksterne fageksperter i deler av arbeidet. Dette gjelder særlig beskrivelse av nåsituasjon og organisatoriske forhold knyttet til laboratorievirksomhet ved sykehusene. Fageksperter vil ha en utvidet rolle i den aktuelle rapporten sammenlignet med tradisjonelle metodevurderingen. Folkehelseinstituttet vil tydelig beskrive hvem som har gitt bidrag til ulike deler av den endelige rapporten.

Forslag til løsning

Folkehelseinstituttet ønsker at det gis anledning til å bruke Folkehelseinstituttets midler til å betale fageksperter som påtar seg ansvar for å skrive deler av rapporten.

Saksnummer: 199-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	oktober 2020

ID2020_004 Netthinneundersøkelse ved diabetes

Bakgrunn

Bestillerforum RHF ga Folkehelseinstituttet følgende oppdrag 30.03.2020:

«Bestillerforum RHF anser at det kan være aktuelt å metodevurdere flere ulike tiltak som kan øke andelen personer med diabetes som gjennomfører netthinneundersøkelse. Bestillerforum RHF gir Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en kartleggingsoversikt over metoder for netthinneundersøkelse ved diabetes».

Konklusjon i kartleggingsoversikten

Resultatene i de systematiske oversiktene og metodevurderingene viser at man kan øke screeningdeltakelse ved flere ulike metoder. Generelt viser resultatene for de ulike metodene, inkludert de telemedisinske, store sprik i effektstørrelse. Vi har ikke funnet litteratur som sammenlikner effekt av ulike metoder opp mot hverandre, og vi kan derfor ikke si noe om hvilke(n) metode(r) som er mest effektiv for å øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati.

Folkehelseinstituttet ber Bestillerforum RHF ta stilling til om man på bakgrunn av kartleggingsoversikten skal gi oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Det bør tas i betraktning at det har kommet frem at en pilotstudie, i regi av Helse Nord angående bruk av telemedisinske metoder, er i gang.

Vedlegg: Kartleggingsoversikt over metoder for å øke screeningdeltakelse ved diabetisk retinopati

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Kartlegging av metoder for å øke screeningdeltakelse ved diabetisk retinopati

English title Mapping of methods to increase participation in diabetic retinopathy screening

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, *direktør*

Forfattere Ingrid Kristine Ohm, *forsker, FHI*
Gunn Eva Næss, *bibliotekar, FHI*
Atle Fretheim, *fagdirektør, FHI*
Martin Lerner, *avdelingsdirektør, FHI*

ISBN 978-82-8406-131-3

Prosjektnummer ID2020_004

Publikasjonstype Forskningskartlegging

Antall sider 19 (35 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum RHF

Emneord(MeSH) Diabetic retinopathy screening

Sitering Ohm I.K., Næss, G.E., Fretheim A., Lerner, M.R. Kartlegging av metoder for å øke screeningdeltakelse ved diabetisk retinopati. Kartlegging 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUDSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
METODE	8
Inklusjonskriterier	8
Systematisk litteratursøk	8
Artikkelutvelging, dataauthenting og kvalitetssikring	8
Ekstern kommunikasjon	9
Fagekspert og brukerrepresentanter	9
Eyecheck System	9
RESULTATER	10
Beskrivelse av studiene	10
Effekt av intervensjoner mhp screeningdeltakelse	11
Metodevurdering – Lawrenson et al	11
Metodevurdering – Ellery et al	12
Systematiske oversikter	13
Faktorer som påvirker deltagelse	13
Kliniske studier	14
Pågående studier	14
Systematiske oversikter	14
Kliniske studier	14
DISKUSJON	15
KONKLUSJON	16
REFERANSER	17
VEDLEGG 1	19
Søkestrategier	19

VEDLEGG 2	21
Kliniske studier	21
VEDLEGG 3	22
Pågående systematiske oversikter (håndsök)	22
VEDLEGG 4	23
Pågående kliniske studier – fra håndsök	23
Pågående kliniske studier – fra innspill	23
VEDLEGG 5	24
Ekskluderte artikler	24
VEDLEGG 6	26
Systematiske oversikter 1	26
Effekt av intervensjoner med hensyn på deltakelse i screening for diabetisk retinopati	26
VEDLEGG 7	30
Systematiske oversikter 2	30
Faktorer som bidrar til (<i>enablers</i>) eller mot (<i>barrieres</i>) deltakelse i screening for diabetisk retinopati	30
VEDLEGG 8	34
Innspill og ekstern kommunikasjon	34
Kliniske eksperter	34
Brukerrepresentanter	34
EyeCheck System	34

Hovedbudskap

Diabetisk retinopati er en mikrovaskulær komplikasjon av diabetes mellitus som skyldes vedvarende forhøyet blodsukker som forårsaker skade på blodårer og nerver i netthinnen. Uten behandling vil diabetisk retinopati kunne føre til blindhet. Selv om jevnlig screening er vist å kunne redusere insidens av synstap som følge av diabetisk retinopati, er det for få som regelmessig blir undersøkt for diabetisk retinopati.

Vi har kartlagt metoder for å øke screeningdeltakelse ved diabetisk retinopati.

Kartleggingen viste at:

- Deltakelse i screening kan økes ved hjelp av ulike intervensjoner, for eksempel ved innkallelse/påminnelser, og telemedisinske metoder uten pupilledilatasjon.
- Faktorer som kan påvirke screeningdeltakelse er blant annet tilgjengelighet, kunnskap, alder, symptomer, og utdanning. Tiltak som adresserer disse faktorene kan dermed bidra til å øke deltakelsen.
- Det finnes nyere kliniske studier som undersøker effekt av ulike metoder med hensyn på screeningdeltakelsen, blant annet påminnelser/innkalling, telemedisinske metoder, samt insentiver
- Vi har funnet få pågående, kliniske studier og systematiske oversikter som undersøker dette utfallsmålet

Tittel:

Kartlegging av metoder for å øke screeningdeltakelse ved diabetisk retinopati

Publikasjonstype:

Kartlegging

Begrensning:

Denne rapporten inneholder *ikke*:

- Kvalitetsvurdering av studier
- Resultatsyntese
- Vurdering av tillit til utfallsmål (GRADE)
- Anbefaling
- Fagfellevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Juni, 2020.

Key messages

Diabetic retinopathy is a microvascular complication of diabetes mellitus, caused by persistent high blood sugar levels that damage blood vessels and nerves in the retina. Without treatment, diabetic retinopathy could ultimately lead to blindness. Even though regular screening has been shown to reduce the incidence of vision loss as a result of diabetic retinopathy, too few people with diabetes are routinely being screened.

- Participation in screening for diabetic retinopathy can be increased through different interventions, including reminders and strategies using telemedicine screening without mydriatic dilatation.
- Factors that can affect screening participation include availability, knowledge, age, symptoms, and education. Actions that address these factors can thus help to increase screening participation.
- There are more recent clinical studies that investigate the effect of different methods with regards to screening participation, including reminders, telemedicine methods, and incentives.
- We have found few ongoing, clinical studies and systematic reviews that investigate this outcome.

Title:
Mapping of methods to increase participation in diabetic retinopathy screening

Type of publication:
Mapping review

Limitations:
This report does *not* contain:
– Quality assessment of studies
– Synthesis of results
– Assessment of confidence in the effect estimates (GRADE)
– Recommendation
– Peer review

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last search for studies: June, 2020.

Forord

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjort en kartlegging over metoder for å øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati. Oppdraget kom fra Bestillerforum RHF som behandlet sak om skybasert plattform for vurdering av netthinnefoto ved diabetes, basert på metodeforslag fra produsent av Eyecheck System og egnethetsvurdering av dette fra FHI, i møte 30.03.2020. I protokollen fra møtet står følgende: «Bestillerforum RHF anser at det kan være aktuelt å metodevurdere flere ulike tiltak som kan øke andelen personer med diabetes som gjennomfører netthinneundersøkelse. Bestillerforum RHF gir Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en kartleggingsoversikt over metoder for netthinneundersøkelse ved diabetes».

Rapporten er ment å kunne brukes som bestillingsstøtte for beslutningstakere i helsetjenesten; Bestillerforum RHF. Anvendeligheten utover dette, f.eks. som beslutningsstøtte er begrenset da rapporten ikke svarer ut alt som en fullstendig metodevurdering ville ha gjort.

Bidragstere

Prosjektgruppen internt på FHI har bestått av:

- Ingrid Kristine Ohm, *forsker*
- Gunn Eva Næss, *bibliotekar*
- Atle Fretheim, *fagdirektør*
- Martin Lerner, *avdelingsdirektør*

Kliniske fageksperter:

- Tor Claudi, *leder av Nasjonalt Fagråd for diabetes*
- Kristian Løvås, *seksjonsoverlege ved Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen*
- Erik Fink Eriksen, *professor i endokrinologi og indremedisin ved Universitetet i Oslo, overlege ved Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst*

Brukerrepresentanter:

- Sverre Ur, *forbundsleder ved Diabetesforbundet*
- Nina Rye, *veileder ved Diabeteslinjen*

Kjetil Gundro Brurberg
fagdirektør

Martin Lerner
avdelingsdirektør

Ingrid Kristine Ohm
prosjektleder

Innledning

Diabetisk retinopati er en mikrovaskulær komplikasjon av diabetes mellitus (1). Vedvarende forhøyet blodsukker forårsaker skade på blodårer og nerver i netthinnen, som følge av utposninger på blodårene (mikroaneurismer) og små blødninger (1;2). Diabetes retinopati utvikler seg fra mild og non-proliferativ retinopati (ikke nydannelse av blodkar), via moderat og alvorlig non-proliferativ retinopati, til proliferativ retinopati (med nydannelse av blodkar fra retina) (2). Uten behandling vil diabetisk retinopati kunne føre til blindhet (3). Risikoen for å utvikle diabetisk retinopati øker med dårlig kontrollert blodsukker, og med sykdommens varighet (3;4). I tillegg kan andre faktorer øke risikoen, som f.eks. blodtrykk og røyking (3). Jo tidligere man identifiserer endringer i netthinnen, desto større sannsynlighet for at man kan behandle og dermed forsinke synsforverring (3;5). Jevnlig screening er vist å kunne redusere insidens av synstap som følge av diabetisk retinopati (6-8). Ifølge nasjonal faglig retningslinje for diabetes anbefales det at personer med type 1 diabetes henvises til netthinneundersøkelse (netthinnefoto + gradering av foto) innen 5 år etter diagnostisering (9). Personer med type 2 diabetes er anbefalt henvist til netthinnefotografering i spesialisthelsetjenesten regelmessig etter diagnostisering (9). I Norge er nesten 250 000 personer diagnostisert med diabetes, hvorav 80-90% er type 2 diabetes (3). Ifølge Helsedirektoratets rapport om anbefalt program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati er det imidlertid kun 60% som regelmessig blir undersøkt for diabetisk retinopati (10).

Denne kartleggingen gir en oversikt over tilgjengelig litteratur (med fokus på systematiske oversikter) som omhandler metoder som kan benyttes for å øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati.

Metode

Inklusjonskriterier

Følgende inklusjonskriterier ble benyttet for søk etter litteratur for denne kartleggingen:

Tabell 1: Inklusjonskriterier (PICOS)

Populasjon	Personer med diabetes
Intervensjon	Alle metoder som kan øke andelen personer med diabetes som gjennomfører netthinneundersøkelse
Komparator	<i>Ikke spesifisert, eksempel: standard praksis</i>
Utfallsmål	Endring (økning) i gjennomføring av netthinneundersøkelse
Studiedesign	Systematiske oversiktsartikler

Systematisk litteratursøk

I juni 2020 gjennomførte vi søk etter systematiske oversikter i følgende databaser: OVID Medline, Embase, Epistemonikos, Cochrane Library, PROSPERO og POP EUnetHTA. En bibliotekar utarbeidet en søkestrategi bygget opp av termer og tekstord for komponentene «Diabetic Retinopathy» og «Retinal Screening». Søkestrategien ble fagfellevurdert av en annen bibliotekar, og er beskrevet i sin helhet i 1. Bjørn Olav Åsvold. *Diabetes*. [Nettside] 2019 08.10.2019 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: <https://sml.snø.no/diabetes#-Senkomplikasjoner>.

2. Norsk oftalmologisk forening, *Retina*, in *Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi*. 2017, Helsebiblioteket.
3. Diabetesforbundet. *Øyesykdommer ved diabetes*. [Nettside] 2015 20.05.2020 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/komplikasjoner/oyesykdommer/>.
4. Kjell Sandvig. *Diabetisk retinopati*. [Nettside] 2018 23.03.2018 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: https://sml.sn�.no/diabetisk_retinopati.
5. Coney, J.M., *Addressing unmet needs in diabetic retinopathy*. Am J Manag Care, 2019. **25**(16 Suppl): p. S311-S316.
6. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., *Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review*. Diabet Med, 2013. **30**(11): p. 1272-92.
7. Liew, G., M. Michaelides, and C. Bunce, *A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004015.
8. Thomas, R.L., et al., *Retrospective analysis of newly recorded certifications of visual impairment due to diabetic retinopathy in Wales during 2007-2015*. BMJ Open, 2017. **7**(7): p. e015024.

9. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. IS-2685. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
10. Helsedirektoratet, *Anbefalt: Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati*. 2018, Helsedirektoratet: Oslo. p. 66.
11. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
12. Lawrenson, J.G., et al., *What works to increase attendance for diabetic retinopathy screening? An evidence synthesis and economic analysis*. Health technology assessment (Winchester, England), 2018. **22**(29): p. 1-160.
13. Ellery B, et al., *Retinal photography with a non-mydriatic retinal camera (RP-NMRC) in people with diagnosed diabetes*. 2014, Adelaide Health Technology Assessment.
14. Lawrenson, J.G., et al., *Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. **1**: p. CD012054.
15. Knight, K., et al., *A systematic review of diabetes disease management programs*. American Journal of Managed Care, 2005. **11**(4): p. 242-250.
16. Zhang, X., et al., *Effectiveness of interventions to promote screening for diabetic retinopathy*. American journal of preventive medicine, 2007. **33**(4): p. 318-35.
17. Piyasena, M., et al., *Systematic review on barriers and enablers for access to diabetic retinopathy screening services in different income settings*. PloS one, 2019. **14**(4): p. e0198979.
18. Graham-Rowe, E., et al., *Barriers to and enablers of diabetic retinopathy screening attendance: a systematic review of published and grey literature*. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 2018. **35**(10): p. 1308-1319.
19. Kashim, R.M., P. Newton, and O. Ojo, *Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients' Non-Attendance*. International journal of environmental research and public health, 2018. **15**(1).
20. Ramke, J., et al., *Diabetic eye disease and screening attendance by ethnicity in New Zealand: a systematic review*. Clinical & experimental ophthalmology, 2019. **47**(7): p. 937-947.
21. Chen, T., et al., *A Mobile Phone Informational Reminder to Improve Eye Care Adherence Among Diabetic Patients in Rural China: A Randomized Controlled Trial*. Am J Ophthalmol, 2018. **194**: p. 54-62.
22. Mehranbod, C., et al., *Automated Reminders Improve Retinal Screening Rates in Low Income, Minority Patients with Diabetes and Correct the African American Disparity*. J Med Syst, 2019. **44**(1): p. 17.
23. Conlin, P.R., et al., *Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes*. J Rehabil Res Dev, 2006. **43**(6): p. 733-40.
24. Davis, R.M., et al., *Telemedicine improves eye examination rates in individuals with diabetes: a model for eye-care delivery in underserved communities*. Diabetes Care, 2003. **26**(8): p. 2476.
25. Joseph, S., et al., *Effectiveness of Teleretinal Imaging-Based Hospital Referral Compared With Universal Referral in Identifying Diabetic Retinopathy: A Cluster Randomized Clinical Trial*. JAMA Ophthalmol, 2019. **137**(7): p. 786-792.
26. Mansberger, S.L., et al., *Comparing the effectiveness of telemedicine and traditional surveillance in providing diabetic retinopathy screening examinations: a randomized controlled trial*. Telemed J E Health, 2013. **19**(12): p. 942-8.
27. Mansberger, S.L., et al., *Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(5): p. 518-25.
28. Sood, A., et al., *Telemedicine consultation for patients with diabetes mellitus: a cluster randomised controlled trial*. J Telemed Telecare, 2018. **24**(6): p. 385-391.
29. Judah, G., et al., *Financial disincentives? A three-armed randomised controlled trial of the effect of financial incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS) trial*. Br J Ophthalmol, 2018. **102**(8): p. 1014-1020.

30. Dowsett, L., et al., *Patient- and healthcare provider-related facilitators and barriers to diabetic retinopathy screening programs: a systematic review*. 2019, PROSPERO: York, UK.
31. Stanley, A., et al., *A systematic review for the effectiveness of the diabetic retinopathy screening in preventing blindness by comparing teleophthalmology with ophthalmologist-based models*. 2020, PROSPERO: York, UK.
32. Liu, S.L., et al., *A randomised trial of non-mydriatic ultra-wide field retinal imaging versus usual care to screen for diabetic eye disease: rationale and protocol for the ClearSight trial*. BMJ Open, 2017. 7(8): p. e015382.

Vedlegg 1.

Vi anså det ikke som nødvendig å gjøre systematisk søk etter kliniske studier i denne omgang. For å gi et inntrykk av hva som finnes av litteratur med hensyn på metoder som kan bidra til å øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati, gjennomførte vi imidlertid ikke-systematiske håndsøk etter publiserte kliniske studier (Vedlegg 2), samt pågående systematiske oversikter (Vedlegg 3) og kliniske studier (Vedlegg 4).

Artikkelutvelging, dataauthenting og kvalitetssikring

Én person gjennomgikk litteratursøket med hensyn på tittel og sammendrag i Rayyan (11) i henhold til inklusjonskriteriene i Tabell 1. Samme person gjennomgikk også potensielt relevante studier i fulltekst, og eksklusjon av studier på dette tidspunktet ble begrunnet (Vedlegg 5). Vi hentet deretter ut relevant informasjon fra de inkluderte publikasjonene i tabellform (Vedlegg 6 og Vedlegg 7). Vi vurderte ikke de inkluderte studienes metodiske kvalitet, eller tillit til effektestimater (GRADE), og rapporten er ikke fagfellevurdert.

Ekstern kommunikasjon

Fageksperter og brukerrepresentanter

Vi inkluderte tre fageksperter og to brukerrepresentanter i arbeidet med dette oppdraget. Disse ble jevnlig informert om prosjektet, og gitt flere muligheter til å komme med innspill underveis i arbeidet. De ble også gitt muligheten til å kommentere på rapportutkastet. Innspillene er sammenfattet i Vedlegg 8.

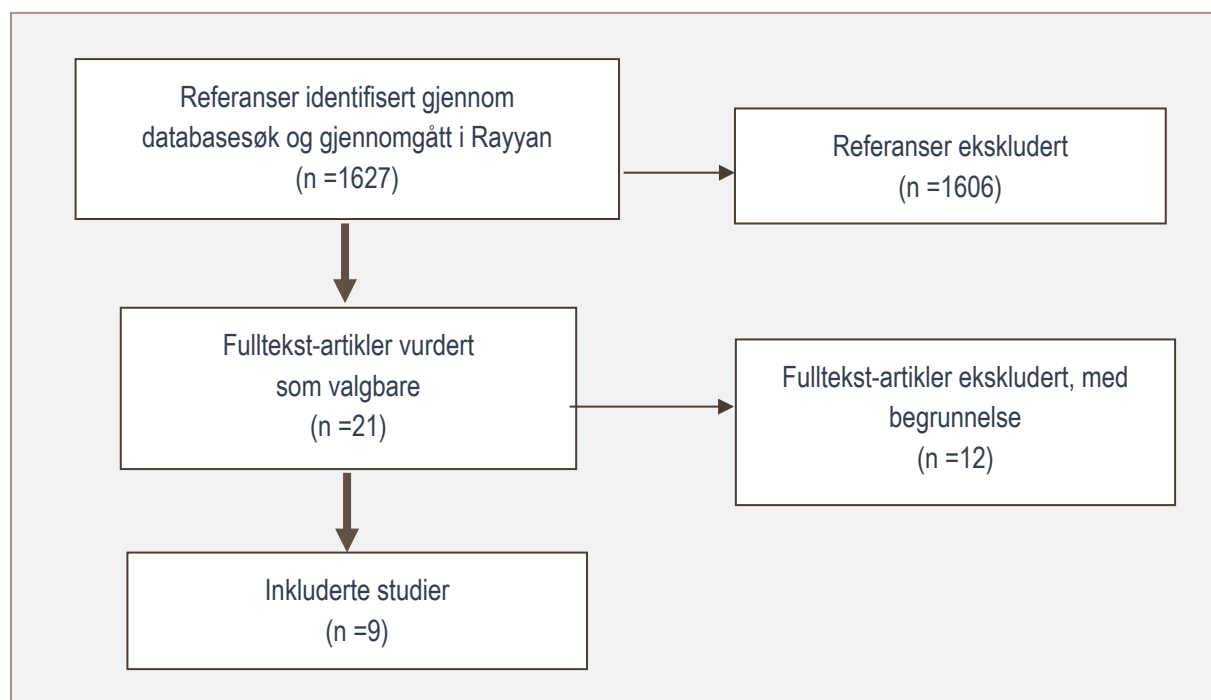
Eyecheck System

Vi mottok henvendelser fra Eyecheck Systems som ønsket å informere oss om en rapport angående samfunnskostnader ved øyesykdom og telemedisinsk avstandsoppfølging, samt å forhøre seg om status på prosjektet (Vedlegg 8).

Resultater

Beskrivelse av studiene

Av totalt 1627 treff, ble 1606 publikasjoner ekskludert på bakgrunn av tittel og/eller sammendrag i Rayyan (11). Av de resterende 21 systematiske oversiktene ble ytterligere 12 artikler ekskludert ved grundigere gjennomlesing (Vedlegg 5). Totalt ble to metodevurderinger (12;13) og syv systematiske oversikter (14-20) inkludert i denne rapporten (Vedlegg 6 og Vedlegg 7). To av disse publikasjonene er mer eller mindre duplikater, da resultatene er publisert både som en metodevurdering (12) og som en Cochrane-rapport (14). Tre av de systematiske oversiktene (14-16) og begge metodevurderingene (12;13) har undersøkt effekt av ulike metoder med hensyn på screeningdeltakelse (Vedlegg 6), mens de resterende fire systematiske oversiktene (17-20) har identifisert faktorer som kan bidra til og mot deltagelse i screening for diabetisk retinopati (Vedlegg 7).



Figur 1: Flytskjema over identifisert litteratur

Effekt av intervensjoner mhp screeningdeltakelse

Metodevurdering – Lawrenson et al

Metodevurderingen av Lawrenson et al fra 2018 har undersøkt effekt av kvalitetsforbedrende intervensjoner med hensyn på deltakelse i screening for diabetisk retinopati (12;14). Av 66 inkluderte studier hadde 13 studier intervensjoner som var spesifikt rettet mot å øke deltakelsen i screening for diabetisk retinopati sammenliknet med standard behandling (Vedlegg 6) (12;14).

Tabell 2: Utdrag av resultater om compliance for screening – utvalg fra Lawrenson et al (12;14)

Førsteforfatter	År	Intervensjon, n pasienter	Komparator, n pasienter	Risikodifferanse
Påminnelse/innkalling versus standard behandling				
Anderson	2003	44 / 67 (65,7%)	23 / 65 (38,5%)	0,30 (95% KI: 0,14-0,47)
Bush	2014	60 / 69 (87%)	86 / 118 (72,9%)	0,14 (95% KI: 0,03-0,17)
Lian	2013	1165 / 1316 (88,5%)	1052 / 1227 (85,7%)	0,03 (95% KI: 0,00-0,05) NS
Pizzi	2015	99 / 237 (41,8%)	43 / 119 (36,1%)	0,06 (95% KI: -0,05-0,16) NS
Prela	2000	1224 / 3721 (32,9%)	726 / 2242 (32,4%)	0,01 (95% KI: -0,02-0,03) NS
Walker	2008	103 / 305 (33,8%)	57 / 293 (19,5%)	0,14 (95% KI: 0,07-0,21)
Zangalli	2016	128 / 262 (48,9%)	80 / 259 (30,9%)	0,18 (95% KI: 0,10-0,26)
Telemedisin versus standard behandling				
Conlin	2006	194 / 223 (87%)	173 / 225 (76,9%)	0,10 (95% KI: 0,03-0,17)
Davis	2003	23 / 30 (76,7%)	4 / 29 (13,8%)	0,63 (95% KI: 0,43-0,83)
Mansberger	2015	157 / 296 (53%)	90 / 271 (33,2%)	0,20 (95% KI: 0,12-0,28)
Undervisning versus standard behandling				
Basch	1999	75 / 137 (54,7%)	39 / 143 (27,3%)	0,27 (95% KI: 0,16-0,39)
Weiss	2015	80 / 91 (87,9%)	30 / 88 (34,1%)	0,54 (95% KI: 0,42-0,66)
Informasjon versus standard behandling				
Zwarenstein	2014	24 316 / 79 412 (39,6%)	8585 / 27 693 (31%)	-0,00 (95% KI: -0,01-0,00) NS
Metaanalyse (alle 13 studiene)				0,17 (95% CI: 0,11-0,22)
KI: konfidensintervall; NS: ikke statistisk signifikant; Alle studiene er randomiserte kontrollerte studier				

Vi har valgt å trekke ut resultatene til hver av disse 13 studiene, samt det totale metaanalyseresultatet (Tabell 2). Basert på oversikten over studiekarakteristika i Lawrenson et al (12;14) har vi gruppert resultatene fra de 13 studiene etter intervensjonstype: påminnelser/innkallelser, telemedisinske metoder, undervisning, og informasjon (12;14).

Påminnelser og innkallelser ble benyttet i syv studier. Resultatene sprikte fra liten eller ingen effektforskjell, til en risikodifferanse på tretti prosentpoeng, til fordel for screening for diabetisk retinopati sammenliknet med standard behandling. I fire av studiene var forskjellen statistisk signifikant (Tabell 2) (12;14).

Telemedisinske metoder ble benyttet i tre studier, og omfattet retinafotografering uten pupilledilatasjon, tilpasset pasientene (med hensyn på tid, sted, etc.), der bildene ble sendt til og tolket av en oftalmolog på en annen lokasjon enn der fotograferingen foregikk. Alle de tre studiene viste at deltakelse i screening økte med bruk av slike telemedisinske metoder

sammenliknet med standard behandling, men det var store sprik i effektstørrelser (Tabell 2) (12;14).

Undervisning av pasientene med hensyn på diabetesbehandling ble benyttet i to studier, hvorav begge viste stor og statistisk signifikant økt deltakelse i screening for diabetisk retinopati sammenliknet med standard behandling (Tabell 2) (12;14).

Informasjon tildelt pasientene ble benyttet i én studie, som ikke viste statistisk signifikant effekt på deltakelse i screening for diabetisk retinopati (Tabell 2) (12;14).

Metodevurdering – Ellery et al

Metodevurderingen av Ellery et al fra 2014 har undersøkt effekt av retinafotografering uten pupilledilatasjon (ikke-mydiatisk; ikke invasivt) (RP-NMRC) utført i primærhelsetjenesten f.eks. av personell uten medisinsk kvalifisering, sammenliknet med ingen øyeundersøkelse, eller øyeundersøkelse med dilatasjon av pupiller utført av oftalmolog (13). Vi har valgt å trekke ut resultatene for tre av utfallsmålene som inngår i metodevurderingen som er pasientrettet og som inneholder en komparator (Tabell 3) (13). Forfatterne har ikke gjort egen metaanalyse av dataene, men presenterer resultat fra hver enkelt studie som de har inkludert (Vedlegg 6) (13).

Tabell 3: Utdrag av resultater om compliance ved screening – utvalg fra Ellery et al [12]

Forfatter	År	RP-NMRC, n pasienter	Komparator, n pasienter	Odds ratio
Screeningdeltakelse for RP-NMRC versus selvorganisert øyeundersøkelse hos oftalmolog				
Leiner*	2009	1079 / 2436 (44,3%)	968 / 2438 (39,7%)	1,21 (95% KI: 1,08-1,35)
Mansberger*	2013	278 / 296 (94%)	151 / 271 (56%)	12,3 (95% KI: 7,20-20,9)
Spurling*	2010	124 / 132 (94%)	20 / 132 (15%)	86,8 (95% KI: 36,8-204,9)
Screeningdeltakelse etter invitasjon til RP-NMRC-undersøkelse versus øyeundersøkelse hos oftalmolog				
Tu***	2004	874 / 1748 (50%)	769 / 1709 (45%)	1,22 (95% KI: 1,07-1,40)
Årlig oftalmologundersøkelse etter RP-NMRC versus standard behandling				
Conlin **	2006	194 / 223 (87%)	172 / 225 (77%)	2,01 (95% KI: 1,22-3,31)
Creuzot-Garcher †	2010	2005: 1499 / 3407 (44%) 2006: 1817 / 4226 (43%)	2005: 2154 / 5254 (41%) 2006: 2602 / 6346 (41%)	2005: 1,13 (95% KI: 1,04-1,23) 2006: 1,09 (95% KI: 1,00-1,17) NS
Leiner*	2009	3143 / 3807 (82,6%)	2486 / 2526 (76,4%)	1,47 (95% KI: 1,31-1,65)
Henvisning til oftalmolog/optiker etter RP-NMRC-screening i primærhelsetjenesten				
Spurling †	2010	119 / 132 (90%)	20 / 132 (15%)	51,3 (95% KI: 24,31-107,9)

KI: konfidensintervall; NS: ikke statistisk signifikant, RP-NMRC: retinal photography with a non-mydiatic retinal camera (retinafotografering uten pupilledilatasjon), * ikke-randomisert studie med historisk kontroll, ** randomisert kontrollert studie, ***retrospektiv kohortstudie, † kontrollert kohortstudie

Tre studier undersøkte screeningdeltakelse ved RP-NMRC screening i primærhelsetjenesten sammenliknet med en tradisjonell overvåkningsmodell hvor pasientene selv bestilte screeningtid hos oftalmolog eller optiker. Resultatene i alle de tre studiene viste at det er høyere odds for screeningdeltakelse ved RP-NMRC screening i primærhelsetjenesten. Det er imidlertid verd å påpeke at det er stor spredning på tvers av studiene med til dels brede konfidensintervall, og at studiene varierer med hensyn på antall studiedeltakere (Tabell 3) (13).

Én studie undersøkte etterlevelse av invitasjon til screening. Resultatet viste riktignok statistisk signifikant høyere deltakelse ved RP-NMRC screening i primærhelsetjenesten enn ved screening gjennom en omfattende øyeundersøkelse hos oftalmolog, men screeningdeltakelsen var lav i begge grupper med kun fem prosentpoeng høyere deltakelse ved RP-NMRC-screening (Tabell 3) (13).

Tre studier undersøkte etterlevelse med hensyn på årlig screening hos oftalmolog etter å ha gjennomført screening med RP-NMRC. Sammenliknet med standard behandling viste resultatene økt etterlevelse med hensyn på årlig screening hos oftalmolog (Tabell 3) (13). Forskjellen i screeningdeltakelsen mellom gruppene er imidlertid ikke stor; varierer mellom 2-10 prosentpoeng, og i én av studiene var screeningdeltakelsen relativt lav i begge gruppene (under 50%) (Tabell 3) (13).

Én studie undersøkte etterlevelse ovenfor fastlegers henvisning til oftalmolog etter RP-NMRC-screening i de tilfellene der det ble funnet tegn på diabetisk retinopati, sammenliknet med standard metode (trolig uten øyeundersøkelse). Resultatene viste at den totale deltakelsen i screening og oppfølging hos oftalmolog var vesentlig høyere for personer som hadde gjennomført RP-NMRC-screening, med en forskjell mellom gruppene på 75 prosentpoeng (Tabell 3) (13).

Systematiske oversikter

To systematiske oversikter undersøkte effekt av intervensjoner med hensyn på deltakelse i screening for diabetisk retinopati (15;16), og disse er gjennomført på litt ulik måte: Knight et al (2005) har undersøkt effekt av «diabetes disease management programs» med hensyn på glykemisk kontroll og andre relevante utfallsmål, blant annet deltakelse i screening (15). Zhang et al (2007) har undersøkt effekt av intervensjoner rettet mot pasienter, helsepersonell og/eller helsesystem, med hensyn på deltakelse i screening for diabetisk retinopati (16). Begge disse systematiske oversiktene viste at intervensjonene forbedret deltakelse i screening for diabetisk retinopati (Vedlegg 6) (15;16).

Faktorer som påvirker deltakelse

Fire systematiske oversikter har identifisert faktorer som kan bidra til (enablers) eller mot (barrieres) deltakelse i screening for diabetisk retinopati, med hensyn på brukere (personer med diabetes), tilbydere (helsepersonell), og/eller helsesystemet (Vedlegg 7) (17-20). Oversiktene har inkludert både kvalitative og kvantitative studier, og har oppsummert resultatene narrativt (17-20).

Kort oppsummert viser resultatene at for personer med diabetes kan faktorer som hindrer deltakelse (barriers) i screening være blant annet mangel på kunnskap, mangel på symptomer (med hensyn på diabetisk retinopati), ressurser (f.eks. tid og penger), tilgjengelighet, alder, erfaringer og opplevelser av tidligere øyeundersøkelser (17-20). For helsepersonell kan tilsvarende faktorer være ressurser (f.eks. personell, kostnader, etc.), mangel på kunnskap, tilgjengelighet, og manglende infrastruktur for screening (17-20). Basert på dette kan mulige tiltak for å øke screeningdeltakelse være innkallelse til screening, opplæring og undervisning om diabetes, diabetisk retinopati, og nødvendigheten av screening, bedret oppfølging, og bedret

tilgjengelighet for screening (17-20). Dette understøtter resultatene som presenteres i de systematiske oversiktene og metodevurderingene, f.eks. der bedret tilgjengelighet ved hjelp av telemedisinske metoder viste økt deltakelse i screening.

Kliniske studier

Vi har ikke gjort et eget systematisk søk etter kliniske studier som omhandler metoder for å øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati. Enkle håndسøk i PubMed identifiserte imidlertid et begrenset utvalg studier som undersøker effekt av ulike metoder med hensyn på screeningdeltakelse; påminnelser og innkalling (21;22), telemedisinske metoder (23-28), og insentiver (Vedlegg 2) (29). Resultatene fra disse studiene er ikke inkludert i denne rapporten.

Pågående studier

Systematiske oversikter

Et ikke-systematisk søk i PROSPERO identifiserte to pågående systematiske oversikter (Vedlegg 3) som virker å ha utfallsmål som omhandler deltakelse i screening for diabetisk retinopati (30;31). Den ene oversikten skal identifisere faktorer som kan bidra til og mot screeningdeltakelse, samt undersøke effekten av screeningprogram for diabetisk retinopati (30). Den andre oversikten skal også undersøke effekten av to ulike screeningprogrammer for diabetisk retinopati: 1) et oftalmologbasert program hvor oftalmolog utfører en screeningundersøkelse med pupilledilatasjon, sammenliknet med 2) et oftalmolog-ledet program hvor paramedisinsk personell utfører screening ved hjelp av et mobilt screeningsystem uten pupilledilatasjon, hvorpå bildene overføres elektronisk til sykehus hvor oftalmolog tolker dem (31).

Kliniske studier

Et ikke-systematisk søk i clinicaltrials.gov identifiserte én pågående klinisk studie som virker å ha utfallsmål som omhandler deltakelse i screening for diabetisk retinopati (Vedlegg 4) (32). Denne studien er en randomisert, kontrollert studie som skal undersøke effekten av retinafotografering uten pupilledilatasjon, samt oppfordring til screeningtime hos oftalmolog, sammenliknet med kun oppfordring til screeningtime hos oftalmolog (32). Studien skal etter planen avsluttes i 2020 (32).

Diskusjon

Deltakelse i screening kan økes ved hjelp av ulike intervensjoner, for eksempel ved innkallelse og påminnelser, eller med bruk av telemedisinske metoder. I vår gjennomgang av forskning fant vi at intervensjoner som benytter innkallelser/påminnelser for å øke deltagelse i screening for diabetisk retinopati har vist svært sprikende resultater, og den generelle screeningdeltakelsen i intervensjonsgruppene varierte stort; fra 33,9% til 88,5%.

De telemedisinske metodene som er beskrevet i publikasjonene vi omtaler i denne rapporten gjelder retinafotografering uten pupilledilatasjon utført i primærhelsetjenesten. Dette kan gjøres på flere måter, f.eks. ved at bildene blir sendt til oftalmolog for analyse, eller ved at bildene blir gradert av teknikere som henviser pasienter til oftalmolog ved behov. Resultatene viste generelt sett at screeningdeltakelse økte ved bruk av telemedisinske metoder (Tabell 2 og Tabell 3) (12;14). Det var imidlertid store sprik i effektstørrelse, og selve screeningdeltakelsen i intervensjonsgruppene varierte også stort på tvers av studiene; fra 44% til 94%.

Det er også beskrevet generelle faktorer som kan påvirke screeningdeltakelse; blant annet tilgjengelighet, kunnskap, alder, symptomer, og utdanning. Tiltak som adresserer disse faktorene kan dermed bidra til å øke deltagelsen. Innspill fra kliniske fageksperter tyder på at dagens system har kliniske utfordringer, blant annet med hensyn på informasjon om pasientens diabetes, og informasjon om tidligere øyeundersøkelser. Dette gjenspeiles også i brukerrepresentantenes innspill, der det fremkommer at det er en skjevhet i oppfølging med netthinneundersøkelse, da personer med diabetes type 1 følges opp gjennom spesialisthelsetjenesten, mens personer med type 2 diabetes følges opp av fastlege i primærhelsetjenesten. Bruk av telemedisinske metoder, gjerne med kunstig intelligens, og via optiker, har blitt skissert som mulige ressurser for en eventuell videreutvikling og forbedring av dagens screening for diabetisk retinopati.

Konklusjon

Resultatene i de systematiske oversiktene og metodevurderingene viser at man kan øke screeningdeltakelse ved flere ulike metoder. Vi har ikke funnet litteratur som sammenlikner effekt av ulike metoder opp mot hverandre, og vi kan derfor ikke si noe om hvilke(n) metode(r) som er mest effektiv for å øke deltagelse i screening for diabetisk retinopati. Resultatene indikerer imidlertid at det er bedre å gjøre noe enn å gjøre ingenting.

Referanser

1. Bjørn Olav Åsvold. *Diabetes*. [Nettside] 2019 08.10.2019 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: <https://sml.snl.no/diabetes#-Senkomplikasjoner>.
2. Norsk oftalmologisk forening, *Retina*, in *Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi*. 2017, Helsebiblioteket.
3. Diabetesforbundet. *Øyesykdommer ved diabetes*. [Nettside] 2015 20.05.2020 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/komplikasjoner/oyesykdommer/>.
4. Kjell Sandvig. *Diabetisk retinopati*. [Nettside] 2018 23.03.2018 [cited 2020 02.09.2020]; Available from: https://sml.snl.no/diabetisk_retinopati.
5. Coney, J.M., *Addressing unmet needs in diabetic retinopathy*. Am J Manag Care, 2019. **25**(16 Suppl): p. S311-S316.
6. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., *Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review*. Diabet Med, 2013. **30**(11): p. 1272-92.
7. Liew, G., M. Michaelides, and C. Bunce, *A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004015.
8. Thomas, R.L., et al., *Retrospective analysis of newly recorded certifications of visual impairment due to diabetic retinopathy in Wales during 2007-2015*. BMJ Open, 2017. **7**(7): p. e015024.
9. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. IS-2685. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
10. Helsedirektoratet, *Anbefalt: Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati*. 2018, Helsedirektoratet: Oslo. p. 66.
11. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
12. Lawrenson, J.G., et al., *What works to increase attendance for diabetic retinopathy screening? An evidence synthesis and economic analysis*. Health technology assessment (Winchester, England), 2018. **22**(29): p. 1-160.
13. Ellery B, et al., *Retinal photography with a non-mydratic retinal camera (RP-NMRC) in people with diagnosed diabetes*. 2014, Adelaide Health Technology Assessment.
14. Lawrenson, J.G., et al., *Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. **1**: p. CD012054.
15. Knight, K., et al., *A systematic review of diabetes disease management programs*. American Journal of Managed Care, 2005. **11**(4): p. 242-250.
16. Zhang, X., et al., *Effectiveness of interventions to promote screening for diabetic retinopathy*. American journal of preventive medicine, 2007. **33**(4): p. 318-35.
17. Piyasena, M., et al., *Systematic review on barriers and enablers for access to diabetic retinopathy screening services in different income settings*. PloS one, 2019. **14**(4): p. e0198979.

18. Graham-Rowe, E., et al., *Barriers to and enablers of diabetic retinopathy screening attendance: a systematic review of published and grey literature*. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 2018. **35**(10): p. 1308-1319.
19. Kashim, R.M., P. Newton, and O. Ojo, *Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients' Non-Attendance*. International journal of environmental research and public health, 2018. **15**(1).
20. Ramke, J., et al., *Diabetic eye disease and screening attendance by ethnicity in New Zealand: a systematic review*. Clinical & experimental ophthalmology, 2019. **47**(7): p. 937-947.
21. Chen, T., et al., *A Mobile Phone Informational Reminder to Improve Eye Care Adherence Among Diabetic Patients in Rural China: A Randomized Controlled Trial*. Am J Ophthalmol, 2018. **194**: p. 54-62.
22. Mehranbod, C., et al., *Automated Reminders Improve Retinal Screening Rates in Low Income, Minority Patients with Diabetes and Correct the African American Disparity*. J Med Syst, 2019. **44**(1): p. 17.
23. Conlin, P.R., et al., *Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes*. J Rehabil Res Dev, 2006. **43**(6): p. 733-40.
24. Davis, R.M., et al., *Telemedicine improves eye examination rates in individuals with diabetes: a model for eye-care delivery in underserved communities*. Diabetes Care, 2003. **26**(8): p. 2476.
25. Joseph, S., et al., *Effectiveness of Teleretinal Imaging-Based Hospital Referral Compared With Universal Referral in Identifying Diabetic Retinopathy: A Cluster Randomized Clinical Trial*. JAMA Ophthalmol, 2019. **137**(7): p. 786-792.
26. Mansberger, S.L., et al., *Comparing the effectiveness of telemedicine and traditional surveillance in providing diabetic retinopathy screening examinations: a randomized controlled trial*. Telemed J E Health, 2013. **19**(12): p. 942-8.
27. Mansberger, S.L., et al., *Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(5): p. 518-25.
28. Sood, A., et al., *Telemedicine consultation for patients with diabetes mellitus: a cluster randomised controlled trial*. J Telemed Telecare, 2018. **24**(6): p. 385-391.
29. Judah, G., et al., *Financial disincentives? A three-armed randomised controlled trial of the effect of financial Incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS) trial*. Br J Ophthalmol, 2018. **102**(8): p. 1014-1020.
30. Dowsett, L., et al., *Patient- and healthcare provider-related facilitators and barriers to diabetic retinopathy screening programs: a systematic review*. 2019, PROSPERO: York, UK.
31. Stanley, A., et al., *A systematic review for the effectiveness of the diabetic retinopathy screening in preventing blindness by comparing teleophthalmology with ophthalmologist-based models*. 2020, PROSPERO: York, UK.
32. Liu, S.L., et al., *A randomised trial of non-mydriatic ultra-wide field retinal imaging versus usual care to screen for diabetic eye disease: rationale and protocol for the ClearSight trial*. BMJ Open, 2017. **7**(8): p. e015382.

Vedlegg 1

Søkestrategier

Database: Ovid MEDLINE og Embase		Dato: 16.06.2020
Nr	Søkeord	Ant. treff
1	diabetic retinopathy/	64700
2	((diabet* adj4 retin*) or (retin* adj2 screening*)).tw,kw,kf.	65921
3	1 or 2	87745
4	limit 3 to "reviews (maximizes specificity)"	1148
5	((((systematic* or evidence or research or literature) adj2 (review* or overview* or synthes*)) or meta-anal* or metaanal* or metanal* or technology assessment* or HTA).tw,kw,kf.	1074422
6	3 and 5	1858
7	4 or 6	1937
8	limit 7 to yr="2000 -Current" use ppezv	778
9	exp diabetic retinopathy/	66810
10	((diabet* adj4 retin*) or (retin* adj2 screening*)).tw,kw.	65522
11	9 or 10	87831
12	limit 11 to "reviews (maximizes specificity)"	1148
13	((((systematic* or evidence or research or literature) adj2 (review* or overview* or synthes*)) or meta-anal* or metaanal* or metanal* or technology assessment* or HTA).tw,kw.	1070478
14	11 and 13	1859
15	12 or 14	1938
16	limit 15 to yr="2000 -Current" use oomezd	1091
17	8 or 16	1869
18	remove duplicates from 17	1280

Database: POP EUnetHTA		Dato: 22.06.2020
Nr	Søkestreng	Ant. treff
1	Diabetic retinopathy	1
Kommentar		
Søket gav ett treff: «Ruboxistaurin in diabetic retinopathy» [ID382] NICE-rapport. Den ble vurdert som ikke relevant, og ble ikke tatt med videre.		

Database: Epistemonikos		Dato: 16.06.2020
Nr	Søkestreng	Ant. treff
1	(title:((title:(diabetic retinopathy) OR abstract:(diabetic retinopathy))) OR abstract:((title:(diabetic retinopathy) OR abstract:(diabetic retinopathy))))	470
Avgrensninger i søket		
Publication year	2000-2020	
Publication type	Systematic reviews	

Database: Cochrane Library, in Cochrane Reviews		Dato: 24.06.2020
Nr	Søkestreng	Ant. treff
1	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees	1366
2	((diabet* NEAR/4 retin*) OR (retin* NEAR/2 screening*))	3893
3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Jun 2020, in Cochrane Reviews	125

Database: PROSPERO		Dato: 22.06.2020
Nr	Søkestreng	Ant. treff
1	MeSH DESCRIPTOR Diabetic Retinopathy EXPLODE ALL TREES	72
2	Diabetic AND Retinopathy	229
3	#1 OR #2	237

Vedlegg 2

Kliniske studier

Utvalg av publiserte kliniske studier etter ikke-systematisk søk i PubMed.

Førsteforfatter	Tittel	År
Intervensjon: påminnelser og innkallelser		
Chen [21]	A Mobile Phone Informational Reminder to Improve Eye Care Adherence Among Diabetic Patients in Rural China: A Randomized Controlled Trial	2018
Mehranbod [22]	Automated Reminders Improve Retinal Screening Rates in Low Income, Minority Patients with Diabetes and Correct the African American Disparity	2019
Intervensjon: telemedisinske metoder		
Conlin [23]	Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes	2006
Davis [24]	Telemedicine improves eye examination rates in individuals with diabetes: a model for eye-care delivery in underserved communities	2003
Joseph [25]	Effectiveness of Teleretinal Imaging-Based Hospital Referral Compared With Universal Referral in Identifying Diabetic Retinopathy: A Cluster Randomized Clinical Trial	2019
Mansberger [26]	Comparing the effectiveness of telemedicine and traditional surveillance in providing diabetic retinopathy screening examinations: a randomized controlled trial	2013
Mansberger [27]	Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial	2015
Sood [28]	Telemedicine consultation for patients with diabetes mellitus: a cluster randomised controlled trial	2018
Intervensjon: insentiver		
Judah [29]	Financial disincentives? A three-armed randomised controlled trial of the effect of financial Incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS) trial	2018

Vedlegg 3

Pågående systematiske oversikter (håndsök)

Patient- and healthcare provider-related facilitators and barriers to diabetic retinopathy screening programs: a systematic review (30)	
Forfattere	Laura Dowsett, Oluwaseun Egunsola, Ruth Diaz, Fiona Clement
Påbegynt	01.08.2019
Forventet ferdig	31.10.2019
Forskningsspørsmål	1) Hva er deltaker- og tilbyderrelaterte fasilitatorer og barrierer for screeningprogram for diabetisk retinopati 2) hva er den komparative effekten av screeningprogram for diabetisk retinopati
Populasjon	Deltakere for (personer med diabetes) eller tilbydere av screeningprogram for diabetisk retinopati (over 18 år)
Intervensjon/komparator	Screeningprogram for diabetisk retinopati
Utfallsmål	Pasientrelaterte faktorer som påvirker deltakelse i screeningprogram (<i>barriers and enablers</i>), helsepersonellrelaterte faktorer som påvirker implementering av screeningprogram (<i>barriers and enablers</i>).
Studietyper som inkluderes	Alle studier, uavhengig av design

A systematic review for the effectiveness of the diabetic retinopathy screening in preventing blindness by comparing teleophthalmology with ophthalmologist-based models (31)	
Forfattere	Antony Stanley, Ashis Samuel John, Biju Soman, Priya Abraham
Påbegynt	25.05.2020
Forventet ferdig	31.07.2020
Forskningsspørsmål	Hva er effekten av screening for diabetisk retinopati med teleoftalmologi, sammenliknet med oftalmologbaserte modeller
Populasjon	Personer med diabetes som tidligere ikke har vært undersøkt for diabetisk retinopati
Intervensjon/komparator	Oftalmolog-ledet modell: paramedisinsk personell utfører screening ved hjelp av mobilt ikke-mydiatisk screeningsystem. Bildene overføres elektronisk til sykehus hvor oftalmolog tolker dem. Oftalmologbasert modell: oftalmolog utfører mydiatisk screeningundersøkelse ved indirekte oftalmoskop, direkte oftalmoskop, eller «slit lamp bio-microscopy».
Utfallsmål	Nøyaktighet, sensitivitet, spesifisitet, positive og negative prediktive verdier, effekt, fornøydhets, kostnad, etc.
Studietyper som inkluderes	Randomiserte, kontrollerte studier, kvasirandomiserte studier, observasjonsstudier, kasusregisterstudier, folkehelsestatistikk, og undersøkelser

Vedlegg 4

Pågående kliniske studier – fra handsøk

Studienummer/tittel	Status/varighet/studietype	Populasjon	Intervensjon vs. komparator	Utfallsmål
NCT02579837/ CLEAR SIGHT: A Trial of Non-Mydriatic Ultra-Widefield Retinal Imaging to Screen for Diabetic Eye Disease (32)	Active, not recruiting/ 2016-2020; RCT Canada	≥18 år, type 1 eller type 2 diabetes mellitus, ≥12 mnd siden DR screening	On-site screening: anbefalt time av endokrinolog + retinafoto uten øyedråper Komparator: anbefalt time av endokrinolog	Andel med DR, screening adherence, etc.

Pågående kliniske studier – fra innspill

Vi vet at det foregår en studie i regi av Helse Nord angående bruk av telemedisinske metoder. Dette fremkommer blant annet gjennom innspill fra våre kliniske eksperter, samt i sakspapirene fra møtet 30.03.2020 basert på behandling av forslaget fra Eyecheck Systems og egnethetsvurderingen av denne. Vi har ikke funnet ytterligere informasjon om denne pilotstudien hverken på clinicaltrials.gov, helsenorge.no, eller på nettsidene til Nordlandssykehuset, og vi har heller ikke tatt kontakt med de ansvarlige for studien.

Vedlegg 5

Ekskluderte artikler

Førsteforfatter	Tittel	År	Begrunnelse for ekskludering
Brewster	Non-attendance at diabetes outpatient appointments: a systematic review	2019	Har ekskludert studier som undersøker deltakelse i screening for diabetisk retinopati
Guigui	Diabetic retinopathy in Africa: advantages of screening	2011	Ikke systematisk oversikt
Lake	A tailored intervention to promote uptake of retinal screening among young adults with type 2 diabetes - an intervention mapping approach	2018	Ikke systematisk oversikt
Marcolino	Telemedicine Application in the Care of Diabetes Patients: Systematic Review and Meta-Analysis	2013	Omhandler ikke deltakelse i screening
Nsiah-Kumi	Disparities in diabetic retinopathy screening and disease for racial and ethnic minority populations -- a literature review	2009	Ikke systematisk oversikt
Sarao (<i>eller Lanzetto?</i>)	Fundamental principles of an effective diabetic retinopathy screening program	2020	Ikke systematisk oversikt
Tapp	Retinal Photography Screening Programs to Prevent Vision Loss from Diabetic Retinopathy in Rural and Urban Australia: A Review	2014	Ikke systematisk oversikt
Tufail	An observational study to assess if automated diabetic retinopathy image assessment software can replace one or more steps of manual imaging grading and to determine their cost-effectiveness	2016	Omhandler kostnadseffektivitet og effekt av tre ulike screeningverktøy

Førsteforfatter	Tittel	År	Begrunnelse for ekskludering
Ullah	Cost-effectiveness and diagnostic accuracy of telemedicine in macular disease and diabetic retinopathy	2020	Omhandler kostnadseffektivitet og diagnostisk nøyaktighet av telemedisin
Valverde	Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images	2016	Ikke systematisk oversikt over tilgjengelige algoritmer for screening
Vermeire	Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus (Review)	2009	Resultatene som omhandler økt screeningdeltakelse kommer fra kun 1 studie
Zimmer-Galler	Diabetic retinopathy screening and the use of telemedicine	2015	Ikke systematisk oversikt

Vedlegg 6

Systematiske oversikter 1

Effekt av intervensjoner med hensyn på deltakelse i screening for diabetisk retinopati

Knight et al (15)	A Systematic Review of Diabetes Disease Management Programs
Forfattere	Kevin Knight, Enkhe Badamgarav, James M. Henning, Vic Hasselblad, Anacleto D. Gano, Jr, Joshua J. Ofman, Scott R. Weingarten,
År	2005
Tidsskrift	The American Journal of Managed Care
Studier	Har inkludert 24 studier totalt , Randomiserte kontrollerte studier (RCT): 19 , publisert i perioden 1986-2001 Ikke-randomiserte, kontrollerte studier: 5 , publisert i perioden 1995-1999 Deltakere: totalt 6421 personer (range: 38-1939). Studieland: USA (15 studier), UK (4 studier), samt Israel, Argentina, Østerrike og Nederland (5 studier). Oppfølgingstid: 3 måneder til 30 måneder.
Populasjon	Voksne personer med diabetes
Intervensjon	«Disease management programs»
Komparator	Ikke spesifisert
Utfallsmål	Flere, inkludert retinopati screening
Hensikt	
Systematisk evaluering av publisert litteratur vedrørende effekt av «diabetes disease management programs» (definert som strukturert, multifasettert, og systemisk tilnærming til behandling), med hensyn på glykemisk kontroll og andre relevante utfallsmål.	
Metode	
Artikkelen publiserer resultater for flere ulike utfallsmål, som glykemisk kontroll, systolisk blodtrykk, kolesterolnivåer, screening for nefropati, fotscreening, samt screening for diabetisk retinopati. Metaanalyse er kun gjort på data for glykemisk kontroll. Resultatene for de øvrige utfallsmålene er presentert narrativt. Det er ikke presisert i artikkelen hva som inngår i de ulike «diabetes disease management programs».	
Det er inkludert tre studier (totalt 708 deltakere) som alle undersøker effekt av «disease management programs» med hensyn på frekvens av retinascreening.	
Resultater	
To studier undersøkte gjennomsnittlig antall retinaundersøkelser utført per pasient: begge viste liten, men statistisk signifikant bedring i frekvens retinaundersøkelser.	
Én studie undersøkte antall pasienter i prosent som mottok oftalmologisk undersøkelse: litt høyere andel pasienter i intervensjonsgruppen mottok øyeundersøkelse.	
Konklusjon	
“ Diabetes disease management programs can improve glycemic control to a modest extent and can increase screening for retinopathy and foot complications. Further efforts will be required to create more effective disease management programs for patients with diabetes mellitus.”	

Lawrenson et al (12)	What works to increase attendance for diabetic retinopathy screening? An evidence synthesis and economic analysis
Forfattere	John G Lawrenson, Ella Graham-Rowe, Fabiana Lorencatto, Stephen Rice, Catey Bunce, Jill J Francis, Jennifer M Burr, Patricia Aluko, Luke Vale, Tunde Peto, Justin Presseau, Noah M Ivers, Jeremy M Grimshaw
År	2018
Tidsskrift	HTA: National Institute for Health Research (12) og systematisk oversiktsartikkel i Cochrane Database og Systematic Reviews) (14)
Studier	Har inkludert 66 randomiserte kontrollerte studier (RCT) totalt , hvorav 59 studier har to armer, 6 studier har tre armer, og 1 studie har mer enn tre armer. Studiene er publisert i perioden 1988 til 2013 Parallell-gruppe RCT: 35 studier , totalt 237 6025 pasienter Cluster RCT: 31 studier , totalt 6126 clusters (fokus på helsepersonell eller helsesystem som randomiseres) Ingen av studiene er fra lav- eller middelsinntektsland.
Populasjon	Personer med diabetes mellitus type 1 og type 2 som er kvalifisert for diabetisk retinopati screening
Intervensjon	Planlagt strategi eller kombinasjon av strategier for å bedre deltakelse i screening for diabetisk retinopati, rettet mot personer med diabetes, helsepersonell eller helsesystemet.
Komparator	Ikke spesifisert
Utfallsmål	Ett eller flere screeningbesøk innen en 2 års periode
Hensikt	
Systematisk gjennomgå evidens fra RCTer med hensyn på effekt (og kostnadseffektivitet) av kvalitetsforbedrende intervensjoner for å øke deltakelse til diabetisk retinopati screening. Tilsvarende er også gjort med hensyn på systematiske oversikter og grå litteratur i HTAen, men resultatene for dette (samt oversikt over studiene) er ikke presentert her.	
Metode	
Intervensjonene er kodet i henhold til en validert taksonomi av Cochrane EPOC Group. Det er brukt en undergruppe av EPOC taksonomien, og består av 12 kvalitetsforbedrende (QI) komponenter som retter seg mot helsesystemet (<i>case management, team changes, electronic patient registry, facilitated relay of information to clinicians, continuous quality improvements</i>), helsepersonell (<i>audit and feedback, clinician education, clinician reminders, financial incentives</i>), og pasienter (<i>patient education, promotion of self-management, and reminder systems</i>). Av de 66 inkluderte studiene hadde 16 studier intervensjoner som var spesifikt rettet mot å bedre screeningdeltakelse, mens de resterende 50 studiene hadde intervensjoner for å forbedre den generelle diabetesbehandlingen.	
For bedre å karakterisere intervensjonsinnholdet ble det også kodet «behavioural change techniques (BCT)» innen intervensjonene.	
Resultater	
Alle de 12 kvalitetsforbedrende (QI) intervensjonene ble brukt i minst 1 studie, ofte flere per studiearm (median = 3, range 1-7). Påminnelse av pasient (56%), og undervisning/opplæring av pasient (75%) var de vanligste kvalitetsforbedrende (QI) komponentene av intervensjoner som spesifikt var rettet mot screening.	
Enhver kvalitetsforbedrende intervensjon vs. standard behandling (56 studier)	56 studier totalt, hvorav 13 studier har intervensjoner spesifikt rettet mot screening, og 43 studier: har intervensjoner for generell forbedring av diabetesbehandling. 48 av 56 studier viser forbedret deltakelse i screening. Pooled risikodifferanse (RD): 0,12 (95% CI: 0,10-0,14), som tilsvarer 12% absolutt bedret deltakelse i screening.
Mer intensiv intervensjon vs. mindre intensiv intervensjon (10 studier)	10 studier totalt, hvorav 3 studier har intervensjoner spesifikt rettet mot screening, og 7 studier: har intervensjoner for generell forbedring av diabetesbehandling. Pooled risikodifferanse (RD): 0,05 (95% CI: 0,02-0,09), som tilsvarer 5% absolutt bedret deltakelse i screening.
Konklusjon	
“Randomised controlled trial evidence indicates that QI interventions incorporating specific BCT (<i>behaviour change techniques</i>) components are associated with meaningful improvements in DRS attendance compared with usual care . Interventions generally used appropriate BCTs that target important barriers to screening attendance, with a high probability of being cost-effective. Research is needed to optimise BCTs or BCT combinations that seek to improve DRS attendance at an acceptable cost. BCTs targeting emotional factors represent a missed opportunity to improve attendance and should be tested in future studies.”	

Zhang et al (16) Effectiveness of Interventions to Promote Screening for Diabetic Retinopathy	
Forfattere	Xuanping Zhang, Susan L. Norris, Jinan Saadine, Farah M. Chowdhury, Tanya Horsley, Sanjat Kanjilal, Carol M. Mangione, Ralf Buhmann
År	2007
Tidsskrift	American Journal of Preventive Medicine
Studier	Har inkludert 48 studier totalt (i 55 publikasjoner) . Randomiserte kontrollerte studier (RCT): 12 , publisert i perioden 1993-2004 Ikke-randomiserte studier: 4 , publisert i perioden 1988-2002 «Før-etter»-studier: 32 , publisert i perioden 1993-2004 Deltakere: totalt 162 157 personer (range: 30 - 27 270). Studieland: blant annet USA (32 studier), Europa (6 studier; UK, Frankrike, Sverige og Island), og Australia (4 studier). Oppfølgingstid: 4 måneder til 4 år
Populasjon	Personer med diabetes
Intervensjon	1) Pasientfokuserte, 2) helsepersonellfokuserte og 3) systemfokuserte
Komparator	Bl.a. sammenlikning av før versus etter intervensjon
Utfallsmål	Øke retina screening
Hensikt	
Vurdere effekt av intervensjoner som er rettet mot å øke retina screening blant personer med diabetes	
Metode	
Alle intervensjoner er klassifisert i én av tre grupper på bakgrunn av målgruppe: 1) Pasientfokuserte intervensjoner: a) økt bevissthet angående diabetisk retinopati (10 publikasjoner), og b) bedret adherence til anbefalinger blant pasienter (4 publikasjoner) – <i>inkluderer påminnelser, undervisningsprogram, informasjonsbrosjyrer, etc.</i> 2) Helsepersonellfokuserte intervensjoner: a) bedret adherence til anbefalinger blant helsepersonell (6 publikasjoner), b) redusert forsømmelse av praksis (3 publikasjoner), c) bedret fleksibilitet for helsepersonell og praksis (3 publikasjoner) – <i>inkluderer brev, telefonsamtale, påminnelser, undervisningsprogram, tilbakemeldingssystem, etc.</i> 3) Systemfokuserte intervensjoner: a) tilstrekkelig tilgang til helsetjenester (6 publikasjoner), b) bedret tilgjengelighet til helsesystem (4 publikasjoner), c) mer komplette journaler og databaser (4 publikasjoner), d) screeningsystem med registrering og påminnelse (8 publikasjoner), e) bedret service i ressursfattige steder (2 publikasjoner), f) adressert andre barrierer mot helsetjenester eller kulturelle hindringer (5 publikasjoner) – <i>inkluderer miniklinikker med henvisning, elektronisk diabetesregister, mobile telemedisinklinikker, system for identifisering og innkallelse av pasienter, nasjonale screeningprogram, etc.</i> Intervensjoner som fokuserte på mer enn én målgruppe er klassifisert som multifokusintervensjoner. Metaanalyse er ikke gjort som følge av heterogen pasientgruppe.	
Resultater	
Pasientfokuserte intervensjoner	RCTer: 4 av 5 viste signifikant økning i screening. RR fra 1,05 (95% CI: 1,01-1,08) til 2,01 (95% CI: 1,48-2,73)
	Ikke-RCTer: 5 av 5 viste signifikant økning i screening. RR fra 1,12 (95% CI: 1,02-1,22) til 1,80 (95% CI: 1,59-2,03)
Helsepersonellfokuserte intervensjoner	RCTer: ingen RCTer hadde kun helsepersonellfokuserte intervensjoner.
	Ikke-RCTer: 3 av 4 viste signifikant økning i screening. RR fra 1,32 (95% CI: 1,16-1,51) til 1,48 (95% CI: 1,29-1,69)
Systemfokuserte intervensjoner	RCTer: 5 av 5 viste signifikant økning i screening. RR fra 1,12 (95% CI: 1,03-1,22) til 5,56 (95% CI: 2,19-14,10)
	Ikke-RCTer: 11 av 14 viste signifikant økning i screening. RR fra 1,17 (95% CI: 1,11-1,24) til 5,46 (95% CI: 5,17-5,78)
Konklusjon	
“The findings of this systematic review demonstrated that by increasing patient awareness of diabetic retinopathy, improving the performance of providers and practices, and improving healthcare system infrastructure and processes, interventions can significantly improve screening rates for diabetic retinopathy. Further research should explore strategies for increasing retinal screening among diverse or disadvantaged populations and the economic efficiency of effective interventions in large community populations.”	

Ellery et al (13)	Retinal photography with a non-mydriatic retinal camera in people with diabetes
Forfattere	Ellery B, Milverton J, Newton S, Morona J, Gum D, Parsons J, Vogan A, Fischer S, Merlin T
År	2014
Tidsskrift	HTA fra Adelaide Health Technology Assessment (AHTA), University of Adelaide
Studier	Har inkludert 58 publikasjoner totalt ; publisert i perioden 1986-2013 Komparative studier mhp pasienters fornøydhet: 2 Ikke-komparative studier mhp pasienters fornøydhet: 9 Studier mhp endring pasientbehandling (eks. henvisning til omfattende øyeundersøkelse): 11
Populasjon	Personer med diabetes
Intervensjon	Retinafotografering med ikke-mydriatisk (uten pupilledilatasjon) retinakamera (RP-NMRC) som utføres av f.eks. en tekniker eller annet personell uten medisinsk kvalifisering.
Komparator	Ingen øyeundersøkelse, oftalmoskopi med dilatasjon av pupiller hos fastlege, eller omfattende øyeundersøkelse hos oftalmolog eller optiker.
Utfallsmål	1) Sikkerhet, 2) diagnostisk nøyaktighet, 3) effekt: endring i henvisningsrate for omfattende øyeundersøkelse, reduksjon i unødvendig henvisning, og compliance med hensyn på henvisning til omfattende øyeundersøkelse
Hensikt	
Utføre en strukturert vurdering/undersøkelse av retinafotografering med ikke-mydriatisk (uten pupilledilatasjon) retinakamera (RP-NMRC) for deteksjon av diabetisk retinopati blant personer med diabetes. Fokuset for vurderingen er effekt av RP-NMRC med hensyn på henvisning til omfattende øyeundersøkelse, samt compliance ved omfattende øyeundersøkelse som et resultat av økt testing for påvisning av diabetisk retinopati.	
Metode	
Ikke gjort metaanalyse, kun narrativ oppsummering av resultatene. Med hensyn på utfallsmål relatert til endring i pasientbehandling er resultatene basert på 11 studier, herunder 2 randomiserte, kontrollerte studier, 1 ikke-randomisert kontrollert cross-over studie, 2 ikke-randomiserte kontrollerte kohortstudier, 2 kohortstudier med historisk kontroll, 4 kassusserier. Studiene ble vurdert til å være av moderat (til dårlig) kvalitet.	
Resultater	
Fire kontrollerte studier fant at det var mer sannsynlig at pasienter gjennomførte RP-NMRC i primærhelsetjenesten enn å avtale og gjennomføre en time med en øyespesialist (1 RCT, 2 kontrollerte studier), og mer sannsynlig at de ville gjennomføre screening med RP-NMRC enn en omfattende øyeundersøkelse når de ble invitert/innkalt.	
To ikke-kontrollerte studier rapporterte forholdsvis høy compliance for årlig eller 2-årig RP-NMRC screening etter invitasjon.	
Tre studier (én kontrollert og to ikke-kontrollerte studier) indikerte at det var mer sannsynlig at pasienter overholdt årlig øyeundersøkelse hos spesialist dersom de hadde gjennomført RP-NMRC screening, enn om de hadde gjennomført tradisjonell undersøkelse. Der er sannsynlig at identifisering av sykdom, undervisning med hensyn på diabetisk retinopati, og fasilitert oppfølgingstimer bidro til å øke compliance.	
Komparative studier indikerte at compliance mot henvisning til øyespesialist ikke var signifikant forskjellig mellom pasienter som gjennomgikk RP-NMRC sammenliknet med dem som gjennomgikk tradisjonell screening, og antallet henvisninger av pasienter som gjennomgikk RP-NMRC ikke var annerledes enn for pasienter som gjennomgikk tradisjonell screening.	
Konklusjon (utdrag, konkluderer også mhp sikkerhet og effekt)	
“The included evidence (1 RCT and 2 level III-3 studies) suggests that patients are much more likely to undergo RP-NMRC in a primary care setting than make and attend an appointment with an eye care specialist. One study (level III-2 evidence) indicated that patients invited to attend screening by either RP-NMRC or CEE are more likely to attend RP-NMRC.” “Does RP-NMRC change patient management? The evidence on change in management as a whole suggests that RP-NMRC may be an effective triage tool but is not as accurate as CEE (comprehensive eye examination) for diagnosing DR, and should not replace CEE. A small number of patients receiving a false negative result from RP-NMRC will not be referred on to an eye specialist following screening, and their treatment may be delayed until later detection. Given that these patients are unlikely to have attended an eye examination in the absence of RP-NMRC, the impact of false negative results is likely to be small. Patients who receive a false positive result for DR by RP-NMRC are not likely to be negatively affected, as DR would be excluded on subsequent referral for ophthalmologist follow-up.”	

Vedlegg 7

Systematiske oversikter 2

Faktorer som bidrar til (*enablers*) eller mot (*barrieres*) deltakelse i screening for diabetisk retinopati

Ramke et al (20)	Diabetic eye disease and screening attendance by ethnicity in New Zealand: A systematic review
Forfattere	Jacqueline Ramke, Vanessa Jordan, Andrea L. Vincent, Matire Harwood, Rinki Murphy, Shanthi Ameratunga
År	2019
Tidsskrift	Clinical & Experimental Ophthalmology
Studier	Har inkludert 11 studier totalt , publisert i perioden 1990 til 2018 Populasjonsbaserte studier: 2 Registerbaserte studier: 9 Deltakere: fra 51 til 16 784.
Populasjon	Personer med diabetes mellitus type 1 og type 2
Intervensjon	Ikke relevant
Komparator	Ikke relevant
Utfallsmål	Ikke relevant
Hensikt	
Oppsummere studier i New Zealand som rapporterer 1) synsreduksjon som følge av diabetisk retinopati og diabetisk makulødem etter etnisitet, 2) prevalens og/eller insidens for diabetisk retinopati og diabetisk makulødem etter etnisitet, og 3) deltakelse i screening for diabetisk retinopati etter etnisitet.	
Metode	
Dataene er presentert narrativt.	
Resultater	
Resultater på bakgrunn av 5 registerstudier. Personer med ikke-europeisk bakgrunn hadde lavere deltakelse i screening. Alder var også en faktor for deltakelse, da yngre personer (20-40 år) har lavere deltakelse enn personer med høyere alder.	
Konklusjon	
"This review highlights the need for equity-focused strategies to address ethnic disparities in eye health among New Zealanders with diabetes . It also uncovered ways in which future studies of diabetic eye disease can be strengthened to enable robust calculations of national prevalence estimates."	

Graham-Rowe et al (18)	Barriers to and enablers of diabetic retinopathy screening attendance: a systematic review of published and grey literature
Forfattere	Graham-Rowe, Lorencatto, Lawrenson, Burr, Grimshaw, Ivers, Presseau, Vale, Peto, Bunce and Francis
År	2018
Tidsskrift	Diabetic Medicine
Studier	Har inkludert 69 studier totalt . Kvantitative studier: 45 , publisert i perioden 1994-2017, hvorav 2 publiserte abstract og 1 upublisert PhD-avhandling Kvalitative studier: 18 , publisert i perioden 1998-2017, hvorav 2 publiserte abstract, 2 upubliserte rapporter, og 1 upublisert masteroppgave Studier med «mixed methods»: 6 , publisert i perioden 1997-2016, hvorav 1 publisert abstract, 1 upublisert poster abstract, og 1 upublisert masteroppgave Studieland: blant annet USA (30 studier), Europa (15 studier, hvorav 13 fra UK), Australia (4 studier), og Canada (3 studier).
Populasjon	Personer med type 1 eller type 2 diabetes mellitus
Intervensjon	Ikke relevant
Komparator	Ikke relevant
Utfallsmål	Ikke relevant
Hensikt	
Å identifisere og syntetisere studier som rapporterer modifiserbare barrierer mot og/eller faktorer som bidrar til deltakelse i retinopati screening hos personer med type 1 eller type 2 diabetes, og å identifisere de faktorene som mest sannsynlig påvirker deltakelse.	
Metode	
Studienes resultater er ekstrahert og strukturert/kodet i domener i henhold til «Theoretical Domains Framework», samt tema i forhold til domene. Identifiserte domener: 1) Environmental context and resources, 2) Social influences, 3) Knowledge, 4) Memory, attention and decision process, 5) Beliefs about consequences, 6) Emotions, 7) Goals, 8) Social professional role and identity, 9) Intention, 10) Beliefs about capabilities, 11) Behavioural regulation, 12) Optimism, 13) Reinforcement, 14) Skills	
Resultater	
De domenene som virker å ha størst innvirkning på deltakelse i retinopati screening er 1) Environmental context and resources, 2) Social influences, 3) Knowledge, 4) Memory, attention and decision process, og 5) Beliefs about consequences. Basert på dette ble det gjort en tematisk syntese innen hvert av domenene for å identifisere mulige mål for intervensjoner. Dette resulterte i fire anbefalinger: 1) redusere ubeleilighet (f.eks. med hensyn på transport og tidsbruk), 2) bevisstgjøring over viktighet med screening (sammenhengen mellom diabetes og retinopati), 3) bedre følelse av komfort og støtte (f.eks. sosial og kulturell kompatibilitet mellom helsepersonell og personer med diabetes), og 4) bedre meldingsinnhold (informasjon om diabetisk retinopati, screening for diabetisk retinopati versus vanlig øyeundersøkelse). Potensielt aktuelle tiltak: lokale screeningfasiliteter, tilbud om transport, fleksibel timeavtale, integrere screening med andre diabetesrelaterte undersøkelser («one stop shop»), screeninganbefalinger fra helsepersonell, påminnelser om time for screening, og informasjon om diabetisk retinopati og konsekvenser ved ikke å delta i screening.	
De domenene innen «Theoretical Domains Framework» som virker å ha minst innvirkning på screening deltakelse er 1) Optimism, 2) Reinforcement, og 3) Skills.	
Konklusjon	
“Six theoretical domains were identified as the factors most likely to be key mediators of retinopathy screening attendance behaviour. Interventions to increase screening attendance are more likely to be effective if they target these domains. Thematic synthesis identified key content themes that offer further insight into which specific issues need to be addressed [notably, accessibility of screening clinic, time (competing demands), financial concerns doctor-patient communication, absence of symptoms and fear/anxiety]. Future research is needed to identify which domains are most important for subgroups of people with diabetes that have been identified as most at risk.”	

Kashim et al (19)	Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients' Non-Attendance	
Forfattere	Rahima Muhammad Kashim, Paul Newton, Omorogieva Ojo	
År	2018	
Tidsskrift	International Journal of Environmental Research and Public Health	
Studier	Har inkludert 16 studier totalt , publisert i perioden 2005 til 2017 Kvantitative studier: 8 Kvalitative studier: 8 Deltakere: fra 22 til 59 495. Studieland: UK (11 studier), USA, Irland, Island, Nederland, Saudi Arabia (1 studie hver).	
Populasjon	Personer med diabetes mellitus type 1 og type 2	
Intervensjon	Ikke relevant	
Komparator	Ikke relevant	
Utfallsmål	Ikke relevant	
Hensikt		
Utforske holdningen til personer med diabetes som ikke deltar i retinascreening, deres karakteristika, bekymringer, opplevelser av retina screening, samt deres forståelse av risikoen for diabetisk retinopati.		
Metode		
Dataene er analysert tematisk, og resultatene er presentert narrativt.		
Resultater		
Karakteristika for personer som ikke deltar i screening	Bor på små steder/langt fra folk, unge mennesker, dårlig kontroll på blodsukker og blodtrykk, røyking, lav utdanning, nylig diagnostisert, mindre bruk av insulin	
Screeninginvitasjon, deltakelse og utfall	Ikke alle egnede personer ble invitert/innkalt til screening. Økt risiko for synstruende retinopati var assosiert med dårlig compliance og gjentatt ikke-deltakelse.	
Faktorer som bidrar til (facilitators) og mot deltakelse (barriers) i screening	Faktorer som bidrar til screening: anbefaling fra helsepersonell, kjennskap til konsekvens for synet ved ikke-deltakelse	
	Barrierer mot screening på pasientnivå: andre prioriteringer, angst for screeningsprosessen, uengasjert i diabetesbehandling, feilinformasjon angående screening, glemme å delta i screening	
	Barrierer mot deltakelse på systemnivå: problemer med pasienters adresse, ikke sende ut screeninginvitasjon i tide, pasientjournaler deles ikke.	
Pasienters oppfatning og erfaringer med screening	Misforstått begrunnelse for screening og screeningprosessen, negativ opplevelse av screening, særlig med hensyn på langvarig time og ventetid, smerte, ubehag, og andre bivirkninger av øyedråper, mangel på selvstendighet en viss tid etter dilatering av pupillene (øyedråper).	
Faktorer som kan bidra til bedre screeningdeltakelse	Bedret kommunikasjon mellom fastlege og screeningsted, bedret innkalling/invitasjon til screening, integrere screening med annen diabetesbehandling, integrere nye pasienter i screeningprogram, endre måten helsepersonell oppfører seg mot tidligere ikke-deltakere, sørge for at programmene tilrettelegger for tilstedeværende språkbarrierer og eventuelle forskjeller i etniske minoriteter, screeningsteder i områder som er lett tilgjengelig og som har gode transportforbindelser.	
Konklusjon		
"The current evidence clearly suggests that screening uptake is less than optimal , and identifies characteristics of non-attendance and reasons for non-attendance. However, there are some limitations in interpreting the evidence provided, first because there is not a clear definition of non-attendance, and secondly largely categorising patients into 'ethnic minority' or 'socio-economically deprived' does little to help our understanding of why the different segments of people within those large classifications do not attend for retinal screening, e.g., young people. More qualitative research looking in-depth at which patients do not attend, and seeking to understand why they do not attend, and how the screening programme can be modified to get them to attend, is needed. "		

Piyasena et al (17)	Systematic review on barriers and enablers for access to diabetic retinopathy screening services in different income settings	
Forfattere	Mapa Mudiyansele Prabhath Nishantha Piyasena, Gudlavalleti Venkata S. Murthy, Jennifer L. Y. Yip, Clare Gilbert, Maria Zuurmond, Tunde Peto, Iris Gordon, Suwin Hewage, Sureshkumar Kamalakannan	
År	2019	
Tidsskrift	PLOS ONE	
Studier	Har inkludert 77 studier totalt . Tverrsnittstudier: 59 , publisert i perioden 1990-2018 Kontrollerte studier: 3 , publisert i perioden 1999-2013 Kasus-kontroll studier: 1 , publiser i 2015 Kohortstudier: 4 , publisert i perioden 2002-2018 Kvalitative studier: 8 , publisert i perioden 2012-2013 Reviewer: 2 , publisert i perioden 1993-2004 Studieland: lavinntektsland (3 studier, f.eks. Tanzania, Nepal, etc.), lavere middelsinntektsland (11 studier; f.eks. India, Kenya, Myanmar, etc.), høyere middelsinntektsland (7 studier, f.eks. Tyrkia, Iran, Kina, etc.), og høynntektsland (56 studier; f.eks. USA, Frankrike, UK, Canada, Tyskland, etc.).	
Populasjon	Personer med diabetes	
Intervensjon	Ikke relevant	
Komparator	Ikke relevant	
Utfallsmål	Ikke relevant	
Hensikt		
Identifisere og sammenlikne faktorer som bidrar til, samt forhindrer screening for diabetisk retinopati, med hensyn på brukere (personer med diabetes), tilbydere (helsepersonell), og systemnivå, i henhold til studielandenes inntektsnivå.		
Metode		
Har inkludert studier som rapporterer faktorer som bidrar til, samt forhindrer screening for diabetisk retinopati, i helsevesenet. Det er kategorisert og syntetisert tema relatert til brukere (personer med diabetes), tilbydere (helsepersonell), og helsesystemet (miljøet). Resultatene er hovedsakelig oppsummert narrativt.		
Resultater (uavhengig av lands inntektsnivå)		
Faktorer som hindrer screening («barrierers»)	For brukere: mangel på kunnskap (25%), mangel på bevissthet (20%), lavt utdanningsnivå (21%), asymptomatisk diabetisk retinopati (21%), økonomiske barrierer (40%), tid og prioriteringsproblemer (16%)	
	For tilbydere: tilgjengelighetsproblemer mhp timer (30%), mangel på menneskelige ressurser (13%), mangel på kunnskap og bevissthet (14%), mangel på infrastruktur for screening (14%), servicekostnad (14%), mangel på utdanning av brukere (27%)	
Faktorer som bidrar til screening («enablers»)	For brukere: symptomer (19%), diabetisk retinopati eller andre øyesykdommer (19%), høyere utdanningsnivå (15%), bedre/positiv holdning (15%), høy inntekt (13%)	
	For tilbydere: opplæring av helse ved vanlige øyeundersøkelser, faktorer som er beleilige for brukerne (40%)	
Konklusjon		
“The evidence in this review clearly suggests that the barriers and enablers are different in each income setting. The most consistent barrier across different income settings was lack of knowledge and awareness on DR (diabetic retinopathy) and DRS (diabetic retinopathy screening) among the users. In providers point of view, lack of skilled human resources and screening infrastructure was the main barrier. Knowing the modifiable barriers in a specific context would be helpful to identify the risk groups early and to improve DRS uptake among institutional PwDM (people with diabetes mellitus). A main recommendation of this review is to carry out an assessment of barriers and enablers in each context before implementing a DRS program. The consumer-based health educational interventions and provider-based skills and DRS infrastructure development would improve the access to DRS especially in low income settings.”		

Vedlegg 8

Innspill og ekstern kommunikasjon

Kliniske eksperter

Fra fageekspertene kom det innspill vedrørende kliniske utfordringer i dagens system (manglende tilgang til klinisk informasjon om pasientens diabetes, og manglende informasjon om pasienter har vært til øyeundersøkelse), og forslag om å utvide utfallsmålet til å omhandle metoder som bidrar til reduksjon av alvorlig synsnedsettelse. Ettersom Bestillerforum RHF har gitt i oppdrag å kartlegge metoder som kan øke deltakelse i screening for diabetisk retinopati, har vi valgt å holde oss til denne bestillingen.

Tilbakemeldingene vi fikk fra fageekspertene på rapportutkastet var at det var en grundig og strukturert rapport, dog med et forventet resultat. Et konkret innspill på rapporten var et forslag om å legge til dokumentasjon på at screening har effekt på å redusere synsforstyrrelse, og forslag til referanse. Potensialet ved å benytte optikere som en ressurs i netthinnescreening med telemedisinske metoder, ble også kommentert. Videre erfarte noen at nåværende system fungerer fint for sine pasienter, mener andre mente at det er viktig at man gjør noe for å forbedre situasjonen, og henviste til studien som gjøres i regi av Helse Nord.

Brukerrepresentanter

Fra brukerrepresentantenes hold ble det kommentert at oppfølging av personer med diabetes i større grad er en utfordring for personer med type 2 diabetes da disse følges opp av fastlege, fremfor personer med type 1 diabetes da disse følges opp av spesialisthelsetjenesten.

Tilbakemeldingene på rapportutkastet var at det var en fin og grundig rapport. Det ble gitt eksempel på gjennomføring av netthinneundersøkelse ved henholdsvis diabetes type 1 og diabetes type 2. Det fremgår at screening ved diabetes type 1 foregår jevnlig og fungerer greit, mens det ved diabetes type 2 først blir bestilt netthinnefotografering når fastlege informeres om synsforstyrrelser. Det ble i denne sammenheng skissert mulighet for å ta i bruk telemedisinske metoder, f.eks. med kunstig intelligens, og benytte optiker som ressurs for netthinneundersøkelser. Det kommenteres også at det i så tilfelle gjenstår en diskusjon rundt organisering og finansiering av dette.

EyeCheck System

Eyecheck System, ved Anette Lillebill K. Moe (*Country Manager for Eyecheck System*), tok kontakt med oss med ønske om oppdatering med hensyn på fremdriften av prosjektet, samt for å informere oss om en rapport gjort av Menon Economics på oppdrag fra Eyecheck Systems angående [vurdering av potensialet for reduksjon av samfunnskostnader knyttet til øyesykdom](#)

[i Norge med telemedisinsk avstandsoppfølging](#). Vi vurderte denne rapporten som ikke relevant for vårt oppdrag, og vi har derfor ikke inkludert den i kartleggingsrapporten.

Saksnummer: 200-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Runar Skarsvåg – Sykehusinnkjøp HF
Dato:	16.10.20

Markert område: Unntatt offentlighet jf, offentleglova § 15 annet ledd.

Etablering av NIPT (Non-invasive prenatal testing)

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken omhandler forslag til hvordan den videre håndtering av tester til NIPT kan være, inklusive hvordan Bestillerforum kan tilrettelegge for samkjøring av oppdrag om metodevurdering med pågående/fremtidige innkjøpsprosesser i de forskjellige RHF-ene.

Bakgrunn for saken

Leverandør (Illunmina) har sendt en henvendelse til Nye Metoder på deres løsning VeriSeq Nipt Solution v2. Stortinget vedtok 26. mai endringer i bioteknologiloven som bl.a. innebærer at blodprøve med NIPT for alvorlige kromosomfeil skal være lovlig for alle gravide fra 15. juli 2020 - og at det skal bli et offentlig tilbud til alle gravide over 35 år. NIPT har tidligere vært behandlet i Nye Metoder - Sak 117-2018 Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster (ID2013_16). Det ble gjennomført en nasjonal anskaffelse i 2018 hvor Karolinska Universitetssjukehuset ble valgt som leverandør og utfører disse testene.

Nye Metoder har bedt Sykehusinnkjøp HF lager et notat til Bestillerforum RHF som en bakgrunn for en diskusjon rundt den videre håndtering av tester til NIPT. Målsetningen er å få avklart håndteringen i Nye metoder av de tester som brukes i forbindelse med at NIPT innføres. (NIPT som metode innføres, men så er det potensielt sett flere forskjellige tester som kan brukes og det er håndteringen av disse testene i Nye metoder som skal drøftes.)

Informasjon til Bestillerforum RHF – status anskaffelse

NIPT analysen må tilbys i hver helseregion for å sikre tilstrekkelig kapasitet på bakgrunn av antatt økt behov for prøver som følge av lovendring. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Saken anses å ikke være hensiktsmessig for videre behandling i Nye Metoder da metode er besluttet innført og videre håndtering av saken gjelder leverandørhåndtering og videre anskaffelsesprosess gjøres i regionene og Sykehusinnkjøp driver prosessen.

Den videre prosessen i Nye metoder

Det anbefales at anskaffelse av NIPT gjennomføres som en nasjonal anskaffelse.

Det anbefales videre at det utredes hvordan samkjøring av oppdrag om metodevurdering med pågående/fremtidige innkjøpsprosesser i de forskjellige RHF-ene drøftes overordnet med fokus i hvilken grad man kan og skal benytte Nye Metoder til å være et beslutningsorgan for gjennomføring og standardisering av anskaffelser ut over det metodevalg som er besluttet.

Dersom man ønsker at dette skal være tilfelle anbefales det at det igangsettes et arbeid med å beskrive en slik struktur.

Det anses som svært relevant å vurdere en slik beslutningsstruktur som ser Nye metoder opp mot anskaffelsesprosessen for å bidra til økt grad av standardisering og samordning av anskaffelser på tvers av regioner.

Saksnummer: 201-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	19.10.2020

Oppdrag: ID2015_020 Osimertinib (Tagrisso). Behandling i andrelinje av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Spørsmål om revurdering. Til drøfting

Norsk lungecancer gruppe v/ Odd Terje Brustugun har sendt inn et innspill til Nye metoder hvor de foreslår at det gjøres en revurdering av ID2015_020 Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). De ber også om at vurderingen av osimertinib til tidligere ubehandlede pasienter (ID2018_005) med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) prioriteres.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (20.11.2017): Osimertinib (Tagrisso) innføres ikke til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Vedlagt er:

- Innspillet med forslaget fra Norsk lungekreftgruppe
- Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk
- Innspill fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, LIS



Vedlegg til sak 201-20 – Statens Legemiddelverk

Bestilling nr: ID2015_020 og ID2018_057

Tittel på aktuell bestilling: Tagrisso (Osimertinib) til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med T790M-mutasjon¹

Egnethetsvurdering av forslag fra Norsk lungecancergruppe

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Legemiddelverket har tidligere vurdert osimertinib til denne indikasjonen til å ha god effekt, men at kostnadene ikke sto i et rimelig forhold til nytten

(<https://nyemetoder.no/metoder/osimertinib-tagrisso-oppdateret-metodevurdering>). I denne analysen ble osimertinib sammenlignet med platinabasert kjemoterapi. Etter at denne vurderingen var ferdig har Beslutningsforum innført atezolizumab sammen med bevacizumab og kjemoterapi til pasienter med EGFR-mutasjon som ikke lenger har nytte av målrettet behandling (<https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-iii>). Osimertinib er en målrettet behandling.

Basert på denne ber Norsk lungecancer gruppe v/ Odd Terje Brustugun om at det gjøres en oppdatert vurdering av osimertinib til pasienter med T790M-mutasjon, hvor effekten sammenlignes med atezolizumab, bevacizumab og kjemoterapi i stedet for kjemoterapi alene.

I samme forslag bes det om at vurderingen av osimertinib til tidligere ubehandlede pasienter med NSCLC prioriteres (ID2018_005).

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Maksimal AUP: 70431,60 NOK for en måneds behandling

Finansieringsordning:

H-resept

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Fikk markedsføringstillatelse i februar 2016

Leveringstid:

Det må leveres en oppdatert analyse, som så må vurderes av Legemiddelverket. Dette vil trolig ta 6-12 måneder

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket mener at det er mulig å vurdere kostnadseffektiviteten mot den nye kombinasjonsbehandlingen (atezolizumab, bevacizumab og kjemoterapi) slik beskrevet i forslaget, dersom produsenten ønsker å levere inn denne analysen. Den foreslåtte analysen krever en oppdatert indirekte sammenligning og en oppdatert modell, som må leveres av AstraZeneca – dette gjør at tidsrammen og muligheten til å gjennomføre vurderingen er usikker.

I utgangspunktet vil ikke osimertinib fortrenge, men heller forskyve kombinasjonsbehandling med atezolizumab, bevacizumab og kjemoterapi. Det vil trolig komme som et tillegg (trolig

¹ T790M-mutasjonen oppstår nesten utelukkende ved behandling med andre hemmere av EGF-reseptoren, og denne indikasjon blir derfor i praksis en andrelinjeindikasjon.



før) i behandlingsforløpet for pasienter som fortsatt har tilstrekkelig god almenntilstand og er motivert for det. Legemiddelverket er usikker på om det er mulig å få data som gjør denne sammenligningen meningsfull, og om det egentlig vil gi mer informasjon enn det vi alt har direkte fra studien for osimertinib mot kjemoterapi.

I innspillet bes det også om at osimertinib i førstelinje prioriteres ID2018_005, og det påpekes at dette trolig er den optimale plasseringen i behandlingsalgoritmen for osimertinib. Legemiddelverket har mottatt en oppdatert analyse fra AstraZeneca for denne populasjonen, og tar sikte på å ferdigstille sin vurdering i løpet av noen uker.

Legemiddelverket mener at det kan bestilles en revurdering slik foreslått. Dersom osimertinib innføres i første linje bør man vurdere hvorvidt det fortsatt er aktuelt å revurdere andre linje.

Vedlegg til sak 201-20 – Innspill fra Norsk lungekreftgruppe
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): ☒

Dato: 24. september 2020

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2015_020
Metodens tittel:	Osimertinib (Tagrisso). Behandling i andrelinje av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Brustugun, Odd Terje
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk lungekreftgruppe
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	otr@vestreviken.no 997 23 094

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Se kommentar under «Behandlingsalternativer» over. Osimertinib har vi nå god erfaring med gjennom 2 akademiske studier, med totalt 280 inkluderte pasienter. Bivirkningene er gjennomgående svært milde (dosereduksjon har vært nødvendig hos færre enn 10 pasienter, og seponering pga bivirkninger hos enda færre), og effektdata i våre studier som tilsvarer klinisk praksis i nordiske land samsvarer svært godt med publiserte fase III-data. Vi er godt kjent med de betydelige bivirkningene av det nylig innførte kvadrupelregimet atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin. PFS med dette regimet (kun 34 pasienter; Reck et al Lancet Resp 2019) var 10,2 mnd , mens PFS med osimertinib var 10,8 mndr (120

pasienter, Eide et al, Lung Cancer 2020). Videre viser modne data (80% modenhet), en total-OS på 22,1 mnd etter oppstart osimertinib i vår nordiske studie. Med den nye komparatoren som nå er tilgjengeliggjort er det ønskelig at det gjøres en oppdatert metodevurdering av osimertinib til bruk i andrelinje hos EGFR-positive pasienter med T790M-mutasjon som ikke lenger har effekt av dagens EGFR-hemmere. Som kjent har denne behandlingsmuligheten vært tilgjengelig i offentlig helsetjeneste i våre naboland i flere år. Parallelt med dette vil vi understreke ønsket om prioritering av metodevurderingen for bruk av osimertinib i førstelinje, på bakgrunn av overlegne effekt- og bivirkningsdata sammenlignet med dagens behandlingstilbud (Ramalingam et al, NEJM 2019). Men i påvente av dette er det altså ønskelig å kunne gi dagens EGFR-behandlede pasienter et godt andrelinjetilbud, og der bør osimertinib være tilgjengelig.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Sporadisk, basert på pasienters egenbetaling
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: MT febr 2016
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Alle sykehus som behandler lungekreft

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR-mutasjon som ikke lenger har effekt av dagens tilgjengelige målrettede behandling, og som har påvist T790M-mutasjon. Ca 60-100 norske pasienter årlig.

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

Beskriv kortfattet: Beslutningsforum vedtok 21/9-20 at kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin kan innføres på samme indikasjon som osimertinib, dog uavhengig av T790M-status. Dette er en langt mer toksisk og kompleks behandling med usikre effektdata. Den er også kostbar selv med dagens priser. Fagmiljøet ønsker i stedet å kunne tilby pasientene osimertinib. 60% av EGFR-muterte som ikke lenger har nytte av dagens målrettede behandling har T790M-mutasjon og vil ha median 11 måneders effekt av osimertinib.

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: Se også under. Osimertinib er en peroral behandling (1 tbl daglig) med svært lite bivirkninger og god effekt. ABCP-regimet er intravenøst hver 3. uke i inntil 2 år, og er befestet med betydelige bivirkninger, og har usikker effekt.

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: MT fra febr 2016

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: Febr 2016

10. Andre kommentarer

Parallelt med dette innspillet vil vi understreke ønsket om prioritering av metodevurderingen for bruk av osimertinib i førstelinje, på bakgrunn av overlegne effekt- og bivirkningsdata sammenlignet med dagens behandlingstilbud (Ramalingam et al, NEJM 2019). Men i påvente av dette er det altså ønskelig å kunne gi dagens EGFR-behandlede pasienter et godt andrelinjetilbud, og der bør osimertinib være tilgjengelig.

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: Det understrekes at dette innspillet sendes inn på vegne av Norsk lungekreftgruppe, en sammenstilling av alle norske leger som er involvert i utredning og behandling av lungekreft. Undertegnede ser daglig lungekreftpasienter, og har hatt en rekke pasienter hvor jeg har måtte beklage at jeg ikke har mulighet til å skrive ut osimertinib. Videre har jeg vært initiativtaker og primary investigator for to multinasjonale, akademiske studier hvor osimertinib har vært utprøvd i hhv 2. linje (fullinkludert nov 2017, 200 pasienter) og førstelinje (pågående, p.t. inkluder ca 80 pasienter). Det er mottatt økonomisk støtte fra AstraZeneca til begge studier. Jeg har mottatt honorar for foredrag på møter arrangert av de fleste legemiddelfirma som har produkter innen lungekreft, også AstraZeneca.

Vedlegg til sak 201-20 – Innspill fra Sykehusinnkjøp HF - LIS

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sykehusinnkjøp HF
Dato:	16.10.2020

Oppdrag: ID2015_020 Osimertinib (Tagrisso). Behandling i andrelinje av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Spørsmål om revurdering.

Sykehusinnkjøp HF, LIS, støtter Legemiddelverkets vurdering slik den fremgår av Egnethetsvurderingen.

Oppsummert anbefaler LIS at det:

- Bestilles en hurtig metodevurdering (CUA) for forslaget.
- Hurtig metodevurderingen avbestilles dersom innføring gjennomføres på bakgrunn av pågående metodevurdering av førstelinjebehandling (og dermed også andrelinjebehandling).

Sak 202-20 Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Status ved sekretariatet for Nye metoder.

Muntlig orientering.

Sak 203-20 Eventuelt