

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Digitalt møte

Tidspunkt: Mandag 11. desember kl. 10:00- 11:30.

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

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

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 180-23	Protokoll fra møte 20. november 2023.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 181-23	Anmodning: ID2023_091 Pembrolizumab (Keytruda) som neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadie IIA-IIIB(N2).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 182-23	Anmodning: ID2023_090 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av	<i>Til drøfting.</i>

	lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.	
Sak 183-23	Anmodning: ID2021_106 Voxelotor (Oxbryta) til behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og barn fra 12 års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 184-23	Anmodning: ID2023_094 Pegcetacoplan (Syfovre) til behandling geografisk atrofi (GA) sekundært til aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 185-23	Anmodning: ID2023_093 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 186-23	Anmodning om revurdering med tilhørende innspill fra firma: ID2021_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 187-23	Anmodning om revurdering med tilhørende innspill fra firma: ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) som monoterapi til voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 188-23	Anmodning: ID2023_083 Emicizumab (Hemlibra) som	<i>Til drøfting.</i>

	rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII der behandling med FVIII er vurdert som uegnet eller der effekt av behandling med FVIII er utilstrekkelig. Utsatt fra møte 23.10.2023. Sak 154-23.	
Sak 189-23	Anmodning: ID2023_100 Concizumab (Alhemo) som rutinemessig profylakse av blødning til pasienter med Hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med FVIII-inhibitorer og som er 12 år og eldre.	
Sak 190-23	Oppdatering og endring av oppdrag til Folkehelseinstituttet i forbindelse med etablering av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Forslag fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 191-23	Oppdrag ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Forslag til avgrensninger. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 192-23	Eventuelt	<i>Til drøfting.</i>

Bestillerforum for nye metoder

20.11.2023 - Protokoll

man. 20 november 2023, 10:00 - 11:30

Digitalt møte

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Björn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Geir Tollåli, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Anne Marthe Ringerud, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Jan Marcus Sverre, Kjetil Brurberg, Ole Tjomsland, Hanne Husom Haukland, Marianne Saugestad, Ingvild Klevan, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Karianne Johansen, Barbra Schjoldager Frisvold, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Hilde Risstad på sak 175-23

Møteprotokoll

163-23 Protokoll fra møte 23. oktober 2023. Til godkjenning.

Beslutning

Protokollen fra møtet den 23. oktober ble godkjent.

164-23 Forslag: ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall. Nesespray.(ref sak 150-23). Til drøfting.

Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge, og firma har heller ikke søkt om MT i EMA (det europeiske legemiddelverket).

Rammeverket for bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon regulerer eventuell forskrivning i helseforetak og stiller krav om godkjenning av fagdirektør/fagsjef.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 165-23 Anmodning: ID2023_087 Etrasimod (Velsipity) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt (...). Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for etrasimod (Velsipity) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot konvensjonell behandling eller avansert behandling.

Sak 166-23 Anmodning: ID2023_088 Aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne (...). Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Sak 167-23 Anmodning: ID2023_089 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2.

Sak 168-23 Forslag: ID2023_092 Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein. Til drøfting.

Det foreligger lite dokumentasjon for bruk av magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd til de foreslåtte bruksområdene.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 169-23 Anmodning om vurdering av ny formulering: Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering. Gjelder flere indikasjoner/metoder. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering (ID2023_105).

Sak 170-23 Oppdrag: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forslag til endring av oppdrag. Innspill fra firma. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ser fortsatt behov for en hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnadnytteanalyse.

Beslutning

Oppdraget oppdateres i tråd med godkjent indikasjon. Bestillerforum for nye metoder opprettholder beslutningen fra 26.09.2022 om en hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnadnytteanalyse som gjennomføres av Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 171-23 Metode: Mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Finansieringsansvaret endres. Arbeid med en metodevurdering er påbegynt. Til drøfting.

Det påbegynte arbeidet med en metodevurdering i blåreseptordningen kan ferdigstilles på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Det opprettes en metode i Nye metoder, ID2023_104. En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnadnytteanalyse gjennomføres av Statens legemiddelverk for mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 172-23 Oppdrag: ID2023_074 og ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I og II. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gjør ingen endringer i oppdragene som foreligger.

Sak 173-23 Oppdrag ID2023_074. Oppdrag: ID2023_074 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Forenklet metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. Til utkvittering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 174-23 Oppdrag: ID2020_046 Soliramfetol (Sunosi) hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

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

Beslutning

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

Sak 175-23 Oppdragene: Robotassistert kirurgi for prostatektomi (ID2022_131), rektumreseksjon (ID2022_133) og hysterektomi (ID2022_132). Status og behov for avklaring. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Prosjektleder ved Folkehelseinstituttet (FHI) presenterte status for arbeid med oppdragene.

Av de tre aktuelle inngrepene foreligger det mest effektdokumentasjonen for prostatektomi (ID2022_131), slik at det er tilstrekkelig grunnlag for å etablere en helseøkonomisk modell metoden hvor ICER (incremental cost-effectiveness ratio) kan beregnes.

FHI trenger innspill på hvilke helseøkonomiske analyser som er hensiktsmessig å gjennomføre.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ønsker ikke å avvente gjennomføringen av helseøkonomiske analyser og kostnadsbeskrivelser i påvente av kostnadsdata basert på forventet pris for utstyr i den igangsatte anskaffelsesprosessen (estimert sommeren 2024).

For hysterektomi (ID2022_133) og rektumreseksjon (ID2022_133) kan kostnadsbeskrivelser basert på historiske prisdata brukes, men det vil ikke utarbeides helseøkonomiske modeller for disse bruksområdene. For prostatektomi (ID2022_131) bes FHI om å utvikle en helseøkonomisk modell og beregne en ICER ut fra nåværende priser med mulighet for å oppdatere for eventuelle endringer i anskaffelseskostnader.

Sak 176-23 Status for arbeid med oppdrag hos Statens legemiddelverk. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering.

Sak 177-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_111. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 178-23 Videreutvikling: Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder. Orientering om status - kan gå videre til planleggingsfasen. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering.

Sak 179-23 Eventuelt

Det var en sak til eventuelt: Det er ventet at Nye metoder kan gå over til ny publiseringsløsning for nyemetoder.no i nær fremtid.

Saksnummer 181-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_091 Pembrolizumab (Keytruda) som neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadie IIA-IIIB (N2) (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som søker om markedsførings-tillatelse (MT): MSD.
- Pembrolizumab er en PD-1 hemmer. Legemidlet er vurdert og innført til en rekke indikasjoner tidligere.
- Administrasjonsform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Leverandør viser til at pembrolizumab (Keytruda) er innført for andre indikasjoner innen NSCLC (ID2014_041, [ID2016_067](#), [ID2018_043](#) og [ID2018_125](#)).
- Leverandør viser også til at Beslutningsforum har innført perioperativ behandling med pembrolizumab til trippel negativ brystkreft ([ID2021_131](#)).
- MSD vurderer ingen andre legemidler som sammenlignbare for gjeldende indikasjon.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Mars 2024.
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: April 2024.
- Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Ved en forenklet metodevurdering kan innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag gjøres i løpet av kort tid. Dersom det bestilles en kostnad-nytte analyse kan MSD levere dokumentasjonsgrunnlag Q1-Q2 2024.
- Leverandør mener at det er sannsynlig at pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for tidlig behandling av lungekreft oppfyller prioriteringskriteriene og ber derfor om en forenklet vurdering av denne saken.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr. 02.10.2023 vurderes legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) til aktuell indikasjon å ikke ha sammenlignbar effekt som Opdivo (nivolumab) for hovedparten av pasientene. Spesialistgruppen kommenterer at indikasjonene for keytruda (perioperativ) og nivolumab (neoadjuvant) er ulike.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Metoden er en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff.
- Pembrolizumab er tidligere metodevurdert for en rekke andre indikasjoner, inkludert flere indikasjoner ved metastatisk NSCLC, og er besluttet innført for flere av disse gjennom systemet for Nye metoder.
- Den kliniske studien som ligger til grunn for søknad om MT for indikasjonsutvidelsen er en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, fase 3-studie. Pasientene i studien ble randomisert til neoadjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, etterfulgt av kirurgi og adjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo. Komparator i studien skiller seg derfor noe fra forventet komparator i norsk

NYE METODER

klinisk praksis, der kjemoterapi gis adjuvant og en del av relevant pasientpopulasjon i tillegg behandles med atezolizumab eller osimertinib.

- Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon. Det er imidlertid usikkerhet rundt relevans av komparator i den kliniske studien. Saken bør diskuteres på Bestillerforum.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram lungekreft

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret overført til RHF-ene 1.5.2017.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

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

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Sykdommen og eksisterende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Egnetthetsvurdering	
ID-nummer	ID2023_091
Handelsnavn (virkestoff)	Keytruda (pembrolizumab)
Virkningsmekanisme	Bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
Regulatorisk status	Metoden er en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Indikasjonsutvidelsen er under vurdering hos EMA. Anmoder anslår MT i Norge i 2024.
Mulig indikasjon	I kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, og deretter monoterapi som adjuvant behandling, hos voksne pasienter med resektabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) stadium II, IIIA eller IIIB (T3 N2). ¹
Forventet dosering	200 mg pembrolizumab hver tredje uke i opptil fire sykluser, i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling. Etter kirurgi gis 200 mg pembrolizumab hver tredje uke som adjuvant behandling, i opptil 13 sykluser. Behandlingen gis som en intravenøs infusjon.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD)
Bakgrunn	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for pembrolizumab til perioperativ behandling (neoadjuvant i kombinasjon med kjemoterapi + adjuvant som monoterapi) ved resektabel NSCLC i stadium II-IIIIB. Pembrolizumab er tidligere metodevurdert for en rekke andre indikasjoner, inkludert flere indikasjoner ved metastatisk NSCLC, og er besluttet innført for flere av disse gjennom systemet for Nye metoder. Dagens behandling av aktuelle pasienter er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram ² og innspill fra medisinske fageksperter. I dag anbefales ikke neoadjuvant kjemoterapibehandling rutinemessig. Etter kirurgi anbefales fire kurer adjuvant platinabasert kjemoterapibehandling. Ved PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$ gis i tillegg ett års immunterapi med atezolizumab. Ved påvist EGFR-mutasjon bør behandling med osimertinib i inntil 3 år vurderes. Adjuvant immunterapi gis ikke ved EGFR-mutasjon.

¹ Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes for the meeting on 19-22 June 2023. Tilgjengelig fra: [CHMP Minutes 19-22 June 2023 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/health/CHMP/minutes/minutes-19-22-june-2023)

² Helsedirektoratet (2013). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 18. oktober 2023, lest 08. november 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>



Preliminær PICO³	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon. I: Pembrolizumab og kjemoterapi brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale. C: Dagens standardbehandling. Dette innebærer ingen behandling neoadjuvant, og platinabasert kjemoterapi adjuvant. For pasienter med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$ eller påvist EGFR-mutasjon gis hhv. atezolizumab eller osimertinib i tillegg. O: Progresjonsfri overlevelse, overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
Legemiddelverkets vurdering	Den kliniske studien som ligger til grunn for søknad om MT for indikasjonsutvidelsen er en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, fase 3-studie. Pasientene i studien ble randomisert til neoadjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo, begge i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, etterfulgt av kirurgi og adjuvant behandling med pembrolizumab eller placebo. Komparator i studien skiller seg derfor noe fra forventet komparator i norsk klinisk praksis, der kjemoterapi gis adjuvant og en del av relevant pasientpopulasjon i tillegg behandles med atezolizumab eller osimertinib.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon. Det er imidlertid usikkerhet rundt relevans av komparator i den kliniske studien. Saken bør diskuteres på Bestillerforum.

³ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Innspill fra spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp til ID2023_091

1. Keytruda(pembrolizumab) til Neoadjuvant + adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadie IIA-IIIB(N2) (TNM v8) er vurdert i relevant spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp med hensyn til sammenlignbarhet av effekt og bivirkninger

Navn på spesialistgruppe, dato for vurderingen: Onkologi, lungekreft, 02.10.23
Evtnt interessekonflikter:

2. Spesialistgruppens vurdering er:
 - b. Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) til aktuell indikasjon å ikke ha sammenlignbar effekt som Opdivo (nivolumab) for hovedparten av pasientene.

Evtnt utfyllende kommentar: Spesialistgruppen kommenterer at indikasjonene for keytruda (perioperativ) og nivolumab (neoadjuvant) er ulike.

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Metode: ID_2023-091: Neoadjuvant + adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), stadie IIA-IIIB(N2) (TNM v8)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Operasjon + adjuvant kjemoterapi med cisplatin/Navelbine eller Cisplatin/navelbine 4 kurer - Pas med tumor med PD-L1 > 50% får i tillegg adjuvant immunterapi med Atezolizumab i 1 år - Pasienter med EGFR mutasjon får i tillegg Tagrisso adjuvant i 3 år - + evt postoperativ strålebehandling ved ufri reseksjonsrand
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja - Det vil nok benyttes istedenfor dagens behandling for enkelte pasienter - Det er en annen metode (neoadjuvant kjemo-immunterapi med Nivolumab (3 kurer) som er til vurdering i Nye Metoder som vil «konkurrere» med denne metoden.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Godt beskrevet i søknaden
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dette innebærer strukturendring behandlingsforløpet ved at man gir onkologisk behandling før kirurgi. Fører til noe endring av logestikk (samme som for neoadjuvant kjemo-Nivo som nevnt over).
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

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

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Metode: ID2023_091 Pembrolizumab (Keytruda) som neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (stadium IIA-IIIB(N2) (TNM v8))	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandlingen pr i dag er kirurgi og adjuvant kjemoterapi med PD-L1 <50% og i tillegg adjuvant Atezolizumab for de med PD-L1 ≥ 50% med observasjon i 5 år med jevnlig CT-undersøkelse av lungene for å detektere residiv. Stadium II: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi. Stadium III: Ved N0-N1: Kirurgi og adjuvant kjemoterapi. Ved inoperabilitet eller cN2: Kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-pos. Ved R1/R2: Postoperativ stråleterapi kan vurderes etter adjuvant kjemoterapi. Adekvat komparator er placebo
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja det er udekket behov ny behandling som reduserer risiko for tilbakefall av kreftsykdommen. Ifg årsrapport fra lungekreft 2022 dør fortsatt mer enn 50% i stadium III og 30% i stadium II av sin kreft innen 5 år. Metoden brukes istedenfor dagens adjuvant kjemoterapi etter operasjon får pasientene pembrolizumab i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi [neoadjuvant fase], etterfulgt av

	pembrolizumab alene etter operasjon [adjuvant fase]. Det anvendes ikke neoadjuvant kjemoterapi-behandling av NSCLC i Norge i dag (NLCG). Metoden kan ha veldig sentral rolle dersom det kommer etter hvert bedre lamgtid overlevelsesdata sammenlignet med dagens behandling men man har observert signifikant bedre resultater med hensyn til progresjon fri overlevelse og patologisk fullstendig respons (pCR), med en sikkerhetsprofil som stemte overens med de individuelle midlene
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ca 275 pasienter Årsrapporten (2022) viser til i tabell 3.6 til pTNM-stadium for opererte lungekreftpasienter i 2022 for stadium II og III ca 290 både for NSCLC og SCLC). NSCLC utgjør over 95% av pasientene i stadium II og III. Dette utgjør ca 275 operable pasienter i 2022.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode.

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Stavanger Universitetssykehus	Lungeavdelingen	Tesfaye Madebo (overlege)

Saksnummer 182-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_090 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1 (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): MSD.
- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Legemidlet er vurdert og innført til en rekke indikasjoner tidligere.
- Pembrolizumab er en PD-1 hemmer.
- Administrasjonsform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Plassering i behandlingsalgoritmen: Pembrolizumab skal brukes i tillegg til dagens standardbehandling (trastuzumab og fluorouracil eller capecitabin og oxaliplatin eller cisplatin).
- Leverandør anslår at ca. 34 pasienter vil kunne være egnet for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab, trastuzumab og kjemoterapi i året.
- Leverandør oppfatter ikke at metoden er sammenlignbar med andre metoder.
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: Indikasjonen har MT (august 2023).
- Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Leverandør vurderer at pembrolizumab allerede er metodevurdert for svært mange indikasjoner i systemet for Nye Metoder. En ny kostnad-per-QALY analyse ventes ikke å endre på forholdet at pembrolizumab samlet sett er å regne som kostnadseffektiv behandling. Leverandør foreslår at det ikke er nødvendig med en metodevurdering. Eventuelt kan dokumentasjon oversendes Legemiddelverket ila 1Q 2024.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- En spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp HF har gjort en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet. Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr. 04.10.2023 vurderes legemiddelet pembrolizumab (Keytruda) til aktuell indikasjon å ikke ha sammenlignbar effekt som trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi for hovedparten av pasientene.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for pembrolizumab til behandling av avansert HER2-positivt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang eller magesekk. Pembrolizumab er tidligere metodevurdert for en rekke andre indikasjoner, og er besluttet innført for flere av disse gjennom systemet for Nye metoder. Anmoder mener at de tidligere vurderingene som er gjort støtter opp om at pembrolizumab samlet sett er kostnadseffektiv behandling, og at en metodevurdering derfor ikke er nødvendig.
- Dette er imidlertid første indikasjon for pembrolizumab for denne pasientgruppen, og det foreligger heller ingen vurderinger av andre, lignende virkestoff for samme indikasjon.

NYE METODER

Legemiddelverket mener derfor det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab ved indikasjonen denne anmodningen gjelder.

- Innvilgelse av indikasjonsutvidelse i Europa og Norge er basert på resultater fra en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, fase 3- studie.
- Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjeselekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram magesekk.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret overført til RHF-ene 1.5.2017.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

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

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

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

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

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

3 Historikk

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

4 Forventet tidslinje

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

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

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

6 Sykdommen og eksisterende behandling

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

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

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

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

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

9 Igangsatte og planlagte studier

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

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

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

11 Aktuelt for FINOSE?

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

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



Egnetthetsvurdering	
ID-nummer	ID2023_090
Handelsnavn (virkestoff)	Keytruda (pembrolizumab)
Virkningsmekanisme	Bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
Regulatorisk status	Metoden er en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Indikasjonsutvidelsen har fått MT i Norge.
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehbehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
Dosering	Pembrolizumab 200 mg hver tredje uke, i kombinasjon med trastuzumab 8 mg/kg loading dose og påfølgende 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver tredje uke, 5-FU 800 mg/m²/dag på dag 1-5 av hver 3-ukers syklus og cisplatin 80 mg/m² på dag 1 av hver 3-ukers syklus. Legemidlene gis som intravenøs infusjon, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD)
Bakgrunn	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for pembrolizumab til behandling av avansert HER2-positivt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang eller magesekk. Pembrolizumab er tidligere metodevurdert for en rekke andre indikasjoner, og er besluttet innført for flere av disse gjennom systemet for Nye metoder. Anmoder mener at de tidligere vurderingene som er gjort støtter opp om at pembrolizumab samlet sett er kostnadseffektiv behandling, og at en metodevurdering derfor ikke er nødvendig.
Preliminær PICO ¹	P: I tråd med godkjent indikasjon; voksne pasienter med lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1, første behandlingslinje I: Pembrolizumab i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering



	C: Dagens standardbehandling. Nasjonale retningslinjer² angir at standardbehandling for pasienter med avansert HER2-positiv kreft er trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi. Det anbefales kjemoterapiregimer med cisplatin/fluoropyrimidin eller oksaliplatin/fluoropyrimidin. O: Progresjonsfri overlevelse, overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
Legemiddelverkets vurdering	Anmoder mener at en metodevurdering for gjeldende indikasjon ikke er nødvendig, fordi pembrolizumab tidligere er vurdert å være kostnadseffektiv behandling ved flere ulike indikasjoner. Dette er imidlertid første indikasjon for pembrolizumab for denne pasientgruppen, og det foreligger heller ingen vurderinger av andre, lignende virkestoff for samme indikasjon. Legemiddelverket mener derfor det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab ved indikasjonen denne anmodningen gjelder. Innvilgelse av indikasjonsutvidelse i Europa og Norge er basert på resultater fra en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert, fase 3-studie som direkte sammenligner pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og trastuzumab med kjemoterapi og trastuzumab alene. Randomiseringen av pasienter ble bl.a. stratifisert etter PD-L1 CPS (≥ 1 vs. < 1) og utprøvers valg av kjemoterapi (fluorouracil + cisplatin vs. kapecitabine + oksaliplatin). Legemiddelverket vurderer at studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en kostnad-per-QALY analyse.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved bruk av pembrolizumab til aktuell indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

² Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft) [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 05. juli 2023, lest 08. november 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram>

Innspill fra spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp til ID2023_090

1. Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med trastuzumab, fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi som førstelinjehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 er vurdert i relevant spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp med hensyn til sammenlignbarhet av effekt og bivirkninger

Navn på spesialistgruppe, dato for vurderingen: Spesialistgruppe Onkologi, Gastrointestinalkreft
 Evt interessekonflikter: N/A

2. Spesialistgruppens vurdering er:
 - b. Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) til aktuell indikasjon å ikke ha sammenlignbar effekt som trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi for hovedparten av pasientene.

Evt utfyllende kommentar: Spesialistgruppen vurderer at Keytruda (pembrolizumab) ved aktuell indikasjon sannsynligvis har bedre effekt enn trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi.

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Metode: ID_xxx: ID2023_090 Pembrolizumab som førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk HER-2 positiv gastrisk eller gastroøsofageal overgang adenokarsinom hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Kjemoterapi + trastuzumab -Koparator blir vår standard førstelinje behandling som er kjemoterapi (platin+fluoropyrimidin) + trastuzumab
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-JA! Det er klinisk behov for metoden, -Metoden vil komme i tillegg til dagensbehandling (pembrolizumab (ny) + kjemoterapi/trastuzumab (dagensbehandling)).
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	--Ca. 30-40 pasienter per år i hele Norge
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS HF	Avdeling for kreftbehandling	Ghazwan Al-Haidari Overlege, Onkologi

Saksnummer 183-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_106 Voxelotor (Oxbryta) til behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og barn fra 12 års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er det legemiddelfirma som innehar markedsførings-tillatelsen for legemidlet: Pfizer AS
- Metoden gjelder bruk av et nytt virkestoff.
- Legemidlet er ikke tidligere metodevurdert.
- Firma er ikke kjent med at andre legemidler er metodevurdert til den samme indikasjonen i Nye metoder.
- Administrasjonsform: Tabletter som tas oralt.
- Anvendelse av legemidlet vil ikke kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør. Diagnostikk av sigdcellesykdom utføres allerede i offentlig helsevesen. For å gi behandling med voxelotor kreves ingen ytterligere diagnostikk.
- Dagens standardbehandling: Hydroksykarbamid som sykdomsmodifiserende behandling.
- Firma forventer at voxelotor vil bli tatt i bruk som 2. linjebehandling som sykdomsmodifiserende behandling etter nåværende standardbehandling med hydroksykarbamid.
- Pasientgrunnlag: Det foreligger ingen oppdatert nasjonal oversikt over forekomst av sigdcellesykdom i Norge, men det antas at forekomsten er økende på grunn av innvandring. Anslår prevalens på ca. 100 personer med sigdcellesykdom i Norge i dag. Pfizer mener det er hensiktsmessig innføre voxelotor i 2. linje og estimerer 10-20 pasienter.
- Legemidlet har markedsføringstillatelse (MT). MT-dato 14.02.2022.
- Det er pågående og planlagte studier for indikasjon barn >4 år, samt indikasjon barn >2 år.
- Kommentar til sammenlignbarhet: Firma mener ikke at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler.
- Det er ikke anbud på terapiområdet.
- Forventet helseøkonomisk analyse: En kostnad-per-QALY analyse.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Q2/Q3 2024

Kommentar fra sekretariatet

- Firma har tidligere ikke levert den dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre en metodevurdering, og det foreligger en beslutning om at legemidlet ikke skal brukes til indikasjonen. Beslutningen er referatført i Beslutningsforum for nye metoder 25.09.2023.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har ikke en spesialistgruppe som kan foreta en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet med andre innførte legemidler til samme indikasjon.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Pfizer mener det er hensiktsmessig med en vurdering av vokselotor brukt i 2. linje. Legemiddelverket forstår dette som pasienter som er uegnet for behandling med hydroksykarbamid, på grunn av utilstrekkelig effekt, bivirkninger og/eller kontraindikasjoner.

NYE METODER

En slik avgrensning er ikke i samsvar med godkjent indikasjon for vokselotor, og heller ikke med studiepopulasjonen. Det finnes derfor ikke klinisk dokumentasjon for bruk av vokselotor i 2. linje. Fagpersonene som har gitt innspill til Nye metoder nevner heller ikke at vokselotor er aktuell som 2. linjebehandling.

- Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere prioriteringskriteriene ved bruk av vokselotor i tråd med godkjent indikasjon, og ikke avgrenset til bruk i 2. linje. Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 2 innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (IPHO, Interesse gruppen for pediatrik onkologi - hematologi).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 01.11.2021

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

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

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Sykdommen og eksisterende behandling

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

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

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

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

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

9 Igangsatte og planlagte studier

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

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

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

11 Aktuelt for FINOSE?

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

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



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2021_106
Handelsnavn (virkestoff)	Oxbryta (vokselotor)
Virkningsmekanisme	Vokselotor virker ved å forbedre hemoglobinetts evne til å binde oksygen og hemmer på denne måten klumping av hemoglobin og dannelse av sigdformede og deformerte røde blodceller.
Regulatorisk status	Nytt virkestoff med MT 14.02.22 (EMA)
Aktuell indikasjon	Behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarmid.
Dosering	Tabletter som tas oralt. Anbefalt dose er 3 tabletter à 500 mg 1 gang daglig.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Pfizer
Bakgrunn	Vokselotor er et nytt virkestoff til behandling hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder. Ifølge innspill fra klinikere til Nye metoder er det behov for metoden. Dagens behandling er hydroksykarmid og folinsyre, i tillegg til blodtransfusjoner ved behov. Klinikere som har gitt innspill til Nye metoder estimerer at det er ca. 100 personer (barn og voksne) med sigdcelleanemi i Norge i dag.
Begrunnelse i forslag	Pfizer foreslår en kostnad-per-QALY analyse av vokselotor brukt i 2. linje.
Preliminær PICO ¹	P: Voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder med hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom. I: Vokselotor, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarmid. C: Placebo, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarmid. O: Endringer i hematologiske parametere (hemoglobin-nivå) og hemolysemarkører, antall sigdcellekriser og alvorlighet, komplikasjoner som følge av sigdcellekriser, dødelighet, sikkerhet, helserelatert livskvalitet
Legemiddelverkets vurdering	Det finnes klinisk dokumentasjon som kan være egnet som grunnlag for en kostnad-per-QALY analyse. Vokselotor er undersøkt i en randomisert, placebokontrollert fase 3-studie. Det var 58/92 (63 %) av

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering



	pasientene i placeboarmen og 58/90 (64 %) i vokselotor 1500 mg-armen som fikk tilleggsbehandling med hydroksykarbamid. Pfizer mener det er hensiktsmessig med en vurdering av vokselotor brukt i 2. linje. Legemiddelverket forstår dette som pasienter som er uegnet for behandling med hydroksykarbamid, på grunn av utilstrekkelig effekt, bivirkninger og/eller kontraindikasjoner. En slik avgrensning er ikke i samsvar med godkjent indikasjon for vokselotor, og heller ikke med studiepopulasjonen. Det finnes derfor ikke klinisk dokumentasjon for bruk av vokselotor i 2. linje. Klinikere som har gitt innspill til Nye metoder nevner heller ikke at vokselotor er aktuell som 2. linjebehandling. Legemiddelverket vurderer derfor at en metodevurdering av vokselotor bør gjøres i tråd med godkjent indikasjon og tilgjengelige studiedata.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere prioriteringskriteriene ved bruk av vokselotor i tråd med godkjent indikasjon, og ikke avgrenset til bruk i 2. linje. Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Barneavdeling for kreftsykdommer	Anne Grete Bechensteen, Avd. leder

Metode: ID2021_106: Tittel

Voxelotor til behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid.

Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Hydroxyurea, Blodtransfusjon, Stamcelletransplantasjon, Folsyre. - Det er få medisiner som pas med sigdcelleanemi har som mulighet for behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja, det er ellers få behandlingsalternativer for denne pas gruppe - Den kommer i tillegg til dagens behandling. - Absolutt et behov i pasientgruppen
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- 100 kanskje- økende antall barn
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	- Ikke som jeg vet

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer)

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

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Metode: ID2021_106: Bruk av voxelotor hos pasienter med sigdcellesykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det er kombinasjonsbehandling med folinsyre og hydroksyurea som er vanlig behandling i dag i tillegg til blodtransfusjon ved behov. Denne behandlingsgruppen kan være komparator ved uttesting av voxelotor.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er få aksepterte behandlingsalternativer for dagens sigdcellepasienter. Det er holdepunkter fra kliniske studier at voxelotor kan hemme hemolyse og dermed øke Hb-konsentrasjonen. Kan hende kan det også redusere antall sigdcellekriser hos den enkelte pasient. Jeg vil tro at den først bør testes som monoterapi før evt. kombinasjonsbehandling med f. eks. hydroksyurea. Bl.a. slik at kan man få kartlagt evt. bivirkninger på en tilfredsstillende måte.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Jeg vil tro at kanskje 50 pasienter vil kunne dra nytte av dette.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det kreves mer forskning og sannsynlig prisnedsettelse for at medikamentet skal bli aktuelt i Norge.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Blodsykdommer	Per Ole Iversen, overlege

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

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

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

Metode: ID2021_106	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling er hydroxyurea og for noen transfusjoner - hypertransfusjoner
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ønsket medikament vil være et svært viktig medikament i denne pasientgruppen For noen kan dette helt erstatte hydroxyurea og transfusjoner Dette medikamentet vil få en svært viktig rolle i behandling av disse barna og ungdommen med sigdcelleanemi
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	20-30 barn i Norge, total tenker man seg at det finnes 100 barn og voksne med Sigdcelleanemi i Norge
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
IPHO, Interesse gruppen for pediatrik onkologi - hematologi	Einar Stensvold, Overlege, Ph.D. Barneavdeling for kreft- og blodsykdommer/ Kompetansetjenesten for solide svulster hos barn Barne og ungdomsklinikken OUS - Ullevål/Rikshospitalet

Saksnummer 184-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_094 Pegcetacoplan (Syfovre) til behandling geografisk atrofi (GA) sekundært til aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne (anmodning).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Apellis Netherlands BV
- Virkestoffet er tidligere metodevurdert til en annen indikasjon under et annet handelsnavn (Aspaveli), men ikke innført [ID2021_054](#).
- Administrasjon: intravitreal injeksjon.
- Ved diagnostisering av tilstanden benyttes optical coherence tomography (OCT). Firma skriver at offentlig helsetjeneste kan utføre dette.
- Firma skriver at mange klinikker har erfaring med OCT og administrering via intravitreal injeksjon, men ved innføring av denne metoden vil behovet for diagnostisering øke. Firma skriver også at det kan bli behov for screening for å identifisere pasienter.
- Det finnes ingen godkjente behandlinger for geografisk atrofi. Legemidlet er den første behandlingen til denne tilstanden. Synstap som følge av geografisk atrofi er irreversibelt.
- Pasientgrunnlag: Den er estimert 28.368 pasienter i Norge med geografisk atrofi, og den potensielle pasientpopulasjonen for denne metoden er estimert til 15489 personer i 2023.
- Tidspunkt for positiv opinion i EMA: forventet desember 2023.
- Tidspunkt markedsføringstillatelse i Norge: planlagt Q1 2024.
- Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Q1 2024.
- Firma foreslår en helseøkonomisk kostnadseffektivitets analyse. De mener at metoden ikke er aktuell for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Det er ingen spesialistgruppe tilknyttet dette terapiområdet. Det er derfor ikke gjort noen tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet i regi av Sykehusinnkjøp HF.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Virkningsmekanisme: Hemmer komplementproteinet C3.
- Antallet pasienter som er aktuelle for metoden vil være økende med en eldre befolkning.
- Firma foreslår en kostnad-per QALY-analyse av pegcetacoplan basert på de randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studiene Derby og Oaks.
- Legemiddelverkets vurdering: Det finnes klinisk dokumentasjon som kan være egnet for en kostnad-per-QALY-analyse. Antall aktuelle pasienter er høyt. En evt. innføring vil kreve ressurser og kapasitet i helsetjenesten til diagnostisering (OCT) og administrering av legemiddel (intravitreal injeksjon hver eller annenhver måned). Organisatoriske konsekvenser vil ikke fullt ut bli belyst i en metodevurdering av aktuelt legemiddel. Legemidlet kan være aktuelt for en utredning i FINOSE.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk oftalmologisk forening).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Finansieringsdivisjonen: Plassering av finansieringsansvar hos RHF siden 01.06.2021.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

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

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail <i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?	
Description of reading of results including data analysis program if necessary.	
Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?	

6 Description of the disease and current treatments

Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i>	
Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i>	
Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i>	
Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i>	

Prognosis <i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i>	
The new medicinal product's placement in the treatment algorithm	
Patient population <i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i> <i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i> <i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?	
Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?	
Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?	

8 Relevant clinical trials

(pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)

	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
Follow up time <i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i>			
Time perspective results <i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i>			
Publications <i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i>			

9 Ongoing and planned studies

Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future? <i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i>	
Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis <i>E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis</i> <i>(Justify the proposal)</i>	
The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups. <i>The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.</i>	
What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy? <i>(Direct or indirect evidence)</i>	
What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?	
Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval	

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no) <i>If no, why not?</i>	
---	--

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_094
Handelsnavn (virkestoff)	Syfovre (pegcetacoplan)
Virkningsmekanisme	Hemmer komplementproteinet C3
Regulatorisk status	Søkt MT i EMA. Forventet MT i Norge første halvdel 2024.
Mulig indikasjon	Behandling av geografisk atrofi (GA) sekundært til aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne
Forventet dosering	Intravitreal injeksjon (injeksjon i øyet) hver måned eller annenhver måned.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Apellis Netherlands BV
Bakgrunn	Det finnes ingen godkjente behandlinger til GA i dag. Anmoder har estimert at ca. 15 500 pasienter vil være aktuelle for behandling, og at antallet vil øke med en økende andel eldre i befolkningen. Optical coherence tomography (OCT) brukes til diagnostisering. Anmoder mener at behovet for OCT vil øke, særlig hvis det innføres screening av pasienter for å oppdage GA på et tidlig tidspunkt. Virkestoffet pegcetacoplan er kjent fra før. Pegcetacoplan (Aspaveli), som infusjonsvæske, har MT til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Aspaveli er metodevurdert, men ikke innført (ID2021_054).
Begrunnelse i forslag	Apellis Netherlands BV foreslår en kostnad-per-QALY-analyse av pegcetacoplan basert på de randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studiene Derby og Oaks.
Preliminær PICO ¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon. Anmodet indikasjon: Voksne med GA sekundært til AMD. I: Pegcetacoplan. Ressursbruk til administrering og monitorering må inkluderes. C: Placebo (simulert injeksjon). Dvs. dagens etablerte praksis for håndtering av sykdommen (uten pegcetacoplan) O: Størrelse på GA-lesjon, synsskarphet (BVCA), sikkerhet, helserelatert livskvalitet

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering



Legemiddelverkets vurdering	Det finnes klinisk dokumentasjon som kan være egnet som grunnlag for en kostnad-per-QALY analyse. Antall aktuelle pasienter er høyt. En eventuell innføring av pegcetacoplan vil kreve ressurser og kapasitet i helsetjenesten til diagnostisering (OCT) og administrering av legemiddel (intravitreal injeksjon hver eller annenhver måned). Organisatoriske konsekvenser vil ikke fullt ut bli belyst i en metodevurdering av aktuelt legemiddel.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket mener det er behov for å vurdere prioriteringskriteriene ved bruk av pegcetacoplan til aktuell indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse. Legemidlet kan være aktuelt for utredning i FINOSE.

Innspill til Nye metoder

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

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

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

Metode: ID2023_094: Pegcetacoplan (Syfovre) geografisk atrofi (GA) sekundært til AMD	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det finnes per i dag ingen godt dokumentert behandling mot aktuell tilstand, tørr AMD i form av geografisk atrofi. Behandling med Syfovre vs ingen behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er behov. Geografisk atrofi er kronisk og progressiv, og gir irreversibel netthinneskade. Medikamentet er en ny behandlingsmodalitet mot en tilstand vi ikke har hatt behandling av. Behandlingen gis intravitrealt, som alle øyeavdelinger har stor erfaring med. Vi har effektiv behandling mot <i>våt</i> AMD. Syfovre representerer en mulighet for sykdomsmodifisering også av en variant av <i>tørr</i> AMD.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Økning fra ca 0,5% av dem over 60 år til kanskje rundt 10% av dem over 80 år ifølge produsent.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Medikamentet begrenser utvikling av geografisk atrofi, men studier har ikke vist at dette direkte korrelerer med saktere visustap.

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

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetessykehus	Øyeavdelingen	Morten Hove, seksjonsoverlege Medisinsk retinaseksjon.

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

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

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

Metode: ID2023_094: <i>Tittel: Pegcetacoplan (Syfovre) til behandling geografisk atrofi (GA) sekundært til aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne.</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det finnes i dag ingen behandling for denne pasientgruppen. Komparator i metodevurdering vil være naturlig forløp av sykdommen
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for en kostnadseffektiv behandling for langtkommen tørr AMD med redusert vekst av geografisk atrofi. Det finnes per i dag ingen behandling. Fase III-studiene (OAKS, DERBY) viser begge at Pegcetacoplan reduserer vekst av geografisk atrofi over 2 år sammenliknet med placebo. Det var imidlertid ingen forskjell i synsendepunkter som inkluderte synstester og mikroperimetri. Det er ønskelig med lengre studieoppfølging for å vise at behandlingen har effekt på synsendepunkter og gir akseptabel kost-nytte verdi.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Den sjette Tromsø-undersøkelsen viser at geografisk atrofi er tilstede hos 1 % av deltakerne (65-87 år).
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er flere medikamenter som er i fase II og III studier som adresserer oksidativt stress, inflammasjon eller komplementkaskaden for å redusere veksten av geografisk atrofi.
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk oftalmologisk forening	Erlend Almaas Leder Norsk oftalmologisk forening

Saksnummer 185-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_093 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q) (anmodning).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Abbvie.
- Metoden gjelder deler av en indikasjon til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi.
- Administrasjon: tablett.
- Dagens behandling: kjemoimmunterapi.
- Pasientgrunnlag: Firma estimerer 120 pasienter per år. Dette skriver de er basert på et svensk register og interne estimater. Ifølge data fra Kreftregisteret i 2017 så var gjennomsnittsalder 70 år for begge kjønn.
- Metoden har markedsføringstillatelse i Norge.
- Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Oktober 2023.
- Firma henviser til en klinisk studie – CLL13 – en randomisert kontrollert fase III studie, «open label». «Follow-up time» på 38,8 måneder er tilgjengelig. Forventet ferdig februar 2025.
- Firma foreslår en kostnad-nytte-analyse. De mener at metoden ikke er aktuell for FINOSE samarbeidet da legemiddelkombinasjonen er i bruk i de landene som er tilknyttet FINOSE (unntatt Norge).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Det finnes en spesialistgruppe, men firma har oppgitt at det finnes nye studiedata. Det anbefales derfor at de nye studiedataene vurderes ved at Statens legemiddelverk gjennomfører en egnethetsvurdering.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Godkjent indikasjon: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- Pasienter med del (17p)/TP53 eller del(11q) har allerede tilbud om behandling med signalveishemmere.
- Norske medisinske fageksperter opplyser om at det vil benyttes anti-CD20 antistoffet rituksimab i norsk klinisk praksis i stedet for obinituzumab.
- Det har tidligere vært oppe et forslag om vurdering av denne pasientpopulasjonen i Bestillerforum 17.01.2022 ([ID2019_100/ID2022_002](#)). Det ble bestemt å avvente resultater fra en fase III studie og disse er nå tilgjengelige (randomisert kontrollert fase III studie CLL13 (GAIA)). Studien har 3 års oppfølgingstid.
- Dataene fra CLL13 studien er umodne og viser ingen overlevelsesforskjell. Behandling med venetoklaks i kombinasjon med anti-CD20 antistoff er 12 sykluser (ca. ett år). I studien er det kun pasienter av yngre alder uten vesentlige komorbiditeter som er inkludert, de ville per i dag blitt behandlet med fludarabin/syklofamid/rituksimab eller bendamustin/rituksimab i

NYE METODER

dagens kliniske praksis. Eldre pasienter som ville blitt behandlet med klorambucil i komb. med anti-CD20 antistoff i dag er ikke inkludert i CLL13 studien.

- Abbvie ønsker å levere inn en analyse på venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab, men norske kliniske eksperter vil benytte anti-CD20 antistoffet rituksimab. Resultatene for PFS fra CLL13 studien er bedre for venetoklaks + obinutuzumab, enn for venetoklaks + rituksimab. Se egnethetsvurdering.
- Legemiddelverkets anbefaling: det foreligger data som er egnet for en kostnad-per-QALY analyse for yngre pasienter uten vesentlige komorbiditeter som ikke har del(17p)/TP53 mutasjon. Pasienter med (del)11q kan ekskluderes fra analysen da disse allerede har tilbud om behandling med signalveishemmer. For norsk klinisk praksis vil kostnadseffektivitetsanalyser både av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (i tråd med godkjent indikasjon) og venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (i tråd med klinisk praksis) være relevant.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill (sammen med FMF).
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- RHF og FMF levert inn 1 innspill sammen.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer kan bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Plassering av finansieringsansvar hos RHF siden 15.07.2016.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

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

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail <i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?	
Description of reading of results including data analysis program if necessary.	
Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?	

6 Description of the disease and current treatments

Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i>	
Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i>	
Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i>	
Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i>	

Prognosis <i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i>	
The new medicinal product's placement in the treatment algorithm	
Patient population <i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i> <i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i> <i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?	
Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?	
Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?	

8 Relevant clinical trials

(pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)

	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
Follow up time <i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i>			
Time perspective results <i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i>			
Publications <i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i>			

9 Ongoing and planned studies

Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future? <i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i>	
Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis <i>E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis</i> <i>(Justify the proposal)</i>	
The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups. <i>The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.</i>	
What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy? <i>(Direct or indirect evidence)</i>	
What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?	
Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval	

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no) <i>If no, why not?</i>	
---	--

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/ indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

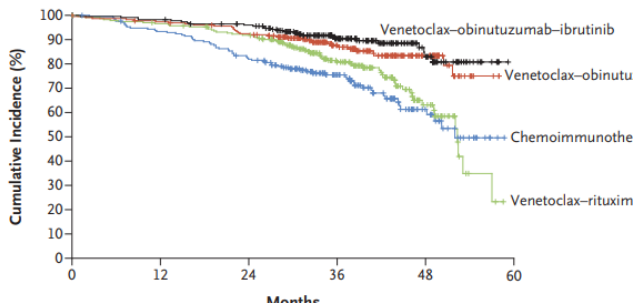


Egnetthetsvurdering	
ID-nummer	ID2023_093
Handelsnavn (virkestoff)	Venclyxto (venetoklaks)
Virkningsmekanisme	Venetoklaks er en potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, som er et antiapoptotisk protein. Hemming av BCL-2 frigjør pro-apoptotiske proteiner som kan initiere apoptose av KLL celler
Regulatorisk status	Metoden har MT
Aktuell indikasjon	Godkjent indikasjon: I kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL Forslag fra Abbvie: Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Pasienter med del(17p)/TP53 eller del(11q) har allerede tilbud om behandling med signalveishemmere.
Dosering/	I kombinasjon med obinutuzumab: Venetoklaks administreres som en tablett og gis i totalt 12 sykluser à 28 dager: 6 sykluser i kombinasjon med obinutuzumab etterfulgt av 6 sykluser som monoterapi. Etter å ha fullført en 5 uker lange dosetitreringsplan, er anbefalt venetoklaksdose 400 mg 1 gang daglig fra syklus 3, dag 1, og inntil siste dag av syklus 12. Norske medisinske fageksperter opplyser om at det vil benyttes anti-CD20 antistoffet rituksimab i norsk klinisk praksis i stedet for obinutuzumab.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Abbvie
Bakgrunn	Bestillingen har vært oppe til vurdering tidligere, det ble bestemt å avvente resultater fra en fase III studie, disse er nå tilgjengelige. Beslutning fra 17.01.2022: <i>Bestillerforum for nye metoder gir ikke et nytt oppdrag om en nasjonal metodevurdering av venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q). Firma kan melde inn metoden på nytt til Bestillerforum når dokumentasjon fra pågående fase III-studie foreligger</i>
Begrunnelse i forslag	Resultater fra den randomiserte kontrollerte fase III studien CLL13 (GAIA) foreligger



Preliminær PICO¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon bortsett fra følgende pasienter: - Pasienter med 17del/TP53. Disse var ekskludert fra CLL13 studien, og har allerede tilgang på behandling i norsk klinisk praksis. - Pasienter uten 11q(del). Disse inngår i CLL13 studien (relativt likt fordelt mellom behandlingsarmene), men har allerede tilbud om behandling i norsk klinisk praksis. I: Venetoklaks brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale og forventet bruk i norsk klinisk praksis. Norske medisinske fageksperter opplyser om at det vil benyttes anti-CD20 antistoffet rituksimab i norsk klinisk praksis i stedet for obinituzumab. C: Dagens standardbehandling. I studien er komparator følgende: <i>Standard care consisted of six 28-day cycles of chemoimmunotherapy. Patients who were 65 years of age or younger received FCR, and patients older than 65 years of age received intravenous BR.</i> Dette er relevante komparatorer for norsk klinisk praksis. O: Progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
Legemiddelverkets vurdering	Abbvie har sendt inn en anmodning om vurdering på bakgrunn av at data fra den randomiserte kontrollerte studien CLL13 nå foreligger, disse er også publisert (Eichhorst et al, 2023) og har 3 års oppfølgingstid. Dataene for OS er umodne og viser ingen overlevelsesforskjell. Behandling med venetoklaks i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff er 12 sykluser (ca. ett år). I CLL13 studien er det kun pasienter av yngre alder uten vesentlige komorbiditeter som er inkludert, dvs. pasienter som enten vil behandles med fludarabin + syklofosfamid + rituksimab (FCR) eller bendamustin + rituksimab (BR) i dagens kliniske praksis. Eldre pasienter som i dag vil bli behandlet med klorambucil i kombinasjon med anti-CD20 antistoff er ikke inkludert i CLL13 studien. CLL13 studien har to primære endepunkt: MRD og PFS. Sekundære endepunkter var blant annet responsrater, sikkerhet, totaloverlevelse og helserelatert livskvalitet. Overlevelsesdata er svært umodne. PFS-data etter tre år kan være et relevant utfallsmål. I CLL13 studien er det randomisert til 4 ulike behandlingsarmer. Abbvie ønsker å levere inn en analyse på venetoklaks i kombinasjon med obinituzumab (V+O), mens norske kliniske eksperter vil

¹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	benytte anti-CD20 antistoffet rituksimab (V+R). Resultatene for PFS fra CLL13 studien er bedre for V+O enn for V+R. A Progression-free Survival, All Patients  <table><tr><th colspan="6">No. at Risk</th></tr><tr><td>Chemoimmunotherapy</td><td>229</td><td>197</td><td>172</td><td>98</td><td>28</td><td>0</td></tr><tr><td>Venetoclax-rituximab</td><td>237</td><td>226</td><td>212</td><td>119</td><td>32</td><td>0</td></tr><tr><td>Venetoclax-obinutuzumab</td><td>229</td><td>221</td><td>208</td><td>125</td><td>42</td><td>0</td></tr><tr><td>Venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib</td><td>231</td><td>227</td><td>217</td><td>132</td><td>44</td><td>0</td></tr></table> <i>Eichhorst et al, 2023</i> Liknende data for totaloverlevelse ble observert mellom behandlingsarmene ved 3 års oppfølgingstid: V+O: 96.3%, V+R: 96.5%, V+O+ibrutinib: 95.3%, kjemoimmunterapi: 95.0%	No. at Risk						Chemoimmunotherapy	229	197	172	98	28	0	Venetoclax-rituximab	237	226	212	119	32	0	Venetoclax-obinutuzumab	229	221	208	125	42	0	Venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib	231	227	217	132	44	0
No. at Risk																																			
Chemoimmunotherapy	229	197	172	98	28	0																													
Venetoclax-rituximab	237	226	212	119	32	0																													
Venetoclax-obinutuzumab	229	221	208	125	42	0																													
Venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib	231	227	217	132	44	0																													
Legemiddelverkets anbefaling	Det foreligger data som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse for yngre pasienter uten vesentlige komorbiditeter som ikke har del(17p)/TP53 mutasjon. Pasienter med (del)11q kan ekskluderes fra analysen da disse allerede har tilbud om behandling med en signalveishemmer. For norsk klinisk praksis vil kostnadseffektivitetsanalyser både av venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab (i tråd med godkjent indikasjon) og venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (i tråd med klinisk praksis) være relevant.																																		

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

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

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

Metode: ID2023_093 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab ved KLL i første linje hvor det ikke er påvist del17p/TP53-mutasjon eller del11q	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling er kjemoimunterapi i form av fludarabin+syklofosfamid, bendamustin eller klorambucil i kombinasjon med anti-CD20 antistoff avhengig av pasientens alder/komorbiditet
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i <i>stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for en tidsbegrenset behandling for de pasientene hvor kjemoimunterapi med fludarabin+syklofosfamid+anti-CD20 antistoff (FCR) Men vi vil velge rituksimab og ikke obinutuzumab som antiu-CD20 antistoff.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vi har ingen gode data som kan si noe om antall pasienter som vil være aktuelle. Det er ca. 350 nye tilfeller av KLL i Norge per år. Ca. 40% vil trenge behandling i løpet av livet. Av disse vil ca. 15% ha del17p/TP53-mutasjon eller del11q. Av de resterende vil sannsynligvis 20% være aktuelle for FCR.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Navn, stilling og arbeidsplass
Oslo universitetssykehus	Geir E. Tjønnfjord Avdelingsleder, professor emeritus

Saksnummer 186-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes. (anmodning om revurdering)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om en revurdering av metoden er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Janssen-Cilag A/S
- Beslutningsforum for nye metoder besluttet 19.06.2023 at metoden ikke innføres – se [metodesiden til ID2021_107](#).
- Firma anmoder om en oppdatering av dagens metodevurdering med oppdatert data for å dokumentere forventet nytte av amivantamab, samt et estimat av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen.
- Firma skriver at NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon representerer en populasjon med stort udekket behov.
- Firma mener at inklusjon av nye langtidsdata fra den enarmede studien «CHRYSLIS» med fokus på forventet overlevelse, vil bidra med grunnleggende informasjon for evaluering av nytten av amivantamab for den relevante pasientpopulasjonen. Firma viser til evaluering av nytten til amivantamab i 2. eller 3. linje i en prioriteringsbeslutning.
- Eksisterende metodevurdering bekrefter at studiepopulasjonen er relevant for norsk klinisk praksis. De nye langtidsdataene fra CHRYSLIS på 114 pasienter har median oppfølgingstid på 19.2 måneder (mnd) og bekrefter nå de viktigste utfallsmålene, inkludert OS (median OS: 23 mnd). Videre viser langtidsdataene at 42% av de 114 pasientene inkludert i studien hadde langvarig klinisk nytte av behandlingen og mottok amivantamab ≥ 12 sykluser.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Etter bestilling/oppdrag.

Innspill fra firma (vedlagt)

- Janssen-Cilag A/S har sendt et innspill til sin egen anmodning om revurdering også (vedlagt)
- Innspillet har fokus på data fra den nylig publiserte fase-3-studien/oppfølgingsstudien «PAPILLION» hvor amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignes med kjemoterapi i 1. behandlingslinje. Resultatene viser PFS (primærendpunkt) på 11,4 mnd (konfidensintervall 9,8-13,7) for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi mot 6,7 mnd (konfidensintervall 5,6-7,3) for kjemoterapi.
- Oppsummert ber firma i anmodning og innspill om en oppdatering av dagens metodevurdering med følgende opplysninger:
 1. Oppdaterte data som dokumenterer nytten av amivantamab.
 - Langtidsdata fra CHRYSLIS (Se anmodningen om revurdering.)
 - Data fra oppfølgingsstudien PAPILLON
 2. Et estimat av alvorlighetsgraden for pasientgruppen.
- Firma opplyser om at det ikke vil komme ytterligere studier som belyser nytten av amivantamab for NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Metodevurderingen som lå til grunn for gjeldende beslutning var en forenklet metodevurdering med oppsummering av sikkerhet og effekt, basert på den enarmede studien CHRYSALIS1.
- Selv om det foreligger nye oppfølgingsdata fra CHRYSALIS, gjør det enarmede studiedesignet at det fortsatt er stor usikkerhet knyttet til størrelsen av effekten, og effekt sammenlignet med dagens behandling. Det er dermed ikke vesentlig endret grunnlag for å belyse nytten av amivantamab i senere linjer i en metodevurdering.
- Primærresultatene fra PAPILLON tyder på en betydningsfull effekt av amivantamab hos pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Studien inkluderer imidlertid kun pasienter i 1. linje, mens den aktuelle bestillingen gjelder pasienter i senere linjer, hvor PAPILLON dermed ikke gir grunnlag for en ny metodevurdering. I PAPILLON gis også amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi og med noe endret dosering av amivantamab sammenlignet med CHRYSALIS.
- Sammenligningsarmen i PAPILLON samsvarer imidlertid med dagens praksis i 1. linje, og PAPILLON kan trolig danne grunnlag for å etablere relativ effekt i en eventuell metodevurdering av amivantamab i 1. linje. En indikasjonsutvidelse til 1. linjebehandling er under vurdering i EMA (det europeiske legemiddelverket).
- Legemiddelverket anbefaler at det ikke gis oppdrag om en ny metodevurdering for indikasjonen i metode ID2021_107. Dersom det ønskes en vurdering av amivantamab i første behandlingslinje, bør dette anmodes om separat slik at anmodningen kan følge normal prosess som bl.a. gir mulighet for innspill fra fagpersoner.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

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

2 Informasjon om metoden anmodningen gjelder	
ID-nummer i Nye metoder	
Virkestoff	
Handelsnavn	

¹Epost til Sykehusinnkjøp: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

Indikasjon <i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i>	
Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder <i>Dato?</i>	

3 Grunnleggende forutsetninger for revurdering av legemidlet	
Klinisk praksis <i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige vurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.</i> <i>Beskriv kort.</i>	
Nye data for legemidlet <i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny vurdering av legemidlet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemidlet.</i>	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	
Nye data for komparator <i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i>	
Øvrige forhold <i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige vurdering</i>	

4 Nærmere om relevansen av nye data for legemidlet	
Nye data <i>Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.</i> <i>Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.</i>	



Egnetthetsvurdering	
ID-nummer	ID2021_107
Handelsnavn (virkestoff)	Rybrevant (amivantamab)
Virkningsmekanisme	Bispesifikt antistoff som hemmer EGFR- og MET-signalerings og tumorvekst
Regulatorisk status	Betinget markedsføringstillatelse foreligger. Markedsføringstillatelsen betinger innsendelse av at effekt- og sikkerhetsresultater fra den pågående fase III-studien PAPILLON.
Aktuell indikasjon	Rybrevant som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes.
Dosering	1 dose gis intravenøst én gang i uken i 4 uker, deretter annenhver uke fram til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. 1 dose er 1 050 mg (3 hetteglass) for pasienter < 80 kg, og 1 400 mg (4 hetteglass) for pasienter ≥ 80 kg.
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Janssen-Cilag A/S
Bakgrunn	Det anmodes om revurdering av ID2021_107. Det ble i juni 2023 besluttet at amivantamab ikke skulle innføres. Beslutningen fra NyeMetoder ID2021_107: 1. Amivantamab (Rybrevant) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes. 2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. Metodevurderingen som lå til grunn for beslutningen var en forenklet metodevurdering med oppsummering av sikkerhet og effekt, basert på den enarmede studien CHRYSALIS¹.
Begrunnelse i forslag	Anmoder oppgir at det foreligger nye oppfølgingsdata fra CHRYSALIS, som bekrefter de tidligere resultatene. De nye resultatene er basert på en median oppfølgingstid på 19,2 måneder, mot 12,5 måneder ved forrige datakutt. Tidligere umodne resultater for totaloverlevelse på median rundt 23 måneder bekreftes. NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20-innsettingsmutasjon har i motsetning til pasienter med EGFR-mutasjoner generelt, manglende effekt av EGFR-tyrosinkinasehemmere og dårligere prognose, og har et betydelig behov for nye behandlingsalternativer.



	Anmoder ønsker en oppdatert metodevurdering basert på oppfølgingsdataene, hvor alvorlighetsgraden for pasientgruppen med dagens behandling belyses i større grad. Janssen-Cilag også sendt inn et innspill til sin egen anmodning hvor de opplyser om nylig publiserte primærresultater fra studien PAPILLON², hvor amivantamab + kjemoterapi sammenlignes med kjemoterapi i 1. behandlingslinje. Resultatene viser PFS (primærendpunkt) på 11,4 mnd (konfidensintervall 9,8-13,7) for amivantamab + kjemoterapi mot 6,7 mnd (konfidensintervall 5,6-7,3) for kjemoterapi.
Legemiddelverkets vurdering	Selv om det foreligger nye oppfølgingsdata fra CHRYSALIS, gjør det enarmede studiedesignet at det fortsatt er stor usikkerhet knyttet til størrelsen av effekten, og effekt sammenlignet med dagens behandling. Det er dermed ikke vesentlig endret grunnlag for å belyse nytten av amivantamab i senere linjer i en metodevurdering. Primærresultatene fra PAPILLON tyder på en betydningsfull effekt av amivantamab hos pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Studien inkluderer imidlertid kun pasienter i 1. linje, mens den aktuelle bestillingen gjelder pasienter i senere linjer, hvor PAPILLON dermed ikke gir grunnlag for en ny metodevurdering. I PAPILLON gis også amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi og med noe endret dosering av amivantamab sammenlignet med CHRYSALIS. Sammenligningsarmen i PAPILLON samsvarer imidlertid med dagens praksis i 1. linje, og PAPILLON kan trolig danne grunnlag for å etablere relativ effekt i en eventuell metodevurdering av amivantamab i 1. linje. En indikasjonsutvidelse til 1. linjebehandling er søkt for Rybrevant og er under vurdering av EMA³.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke bestilles en ny metodevurdering i ID2021_107. Dersom det ønskes en vurdering av amivantamab i første behandlingslinje, bør dette anmodes om separat slik at anmodningen kan følge normal prosess som bl.a. gir mulighet for innspill fra medisinske fagekspert.

¹Park K. et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20

²Zhou C. et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023 Oct 21

³[Agenda CHMP-møtet 6-9 November 2023](#)

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](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_107
Metodens tittel:	Behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes

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

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

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
--

1. C. Zhou et al., *NEJM* Oct 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2306441
2. Girard et al, oral presentation LBA5, ESMO 2023: <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2023/attendee/confcal/show/session/65>
3. Lopez et al., oral presentation, ELCC 2023: <https://dailyreporter.esmo.org/european-lung-cancer-congress-2023/from-elcc-2023/amivantamab-efficacy-in-pretreated-nsclc-with-egfr-exon-20-insertion-mutations-persists-long-term>

Janssen viser til anmodning om revurdering av amivantamab, der vi ber om en oppdatering av dagens metodevurderingsrapport med følgende opplysninger:

1. Oppdaterte data som dokumenterer nytten av amivantamab.
 - a. Langtidsdata fra CHRYSALIS
 - b. Data fra oppfølgingsstudien PAPILLON
2. Et estimat av alvorlighetsgraden for pasientgruppen.

Informasjonen Janssen nå sender inn har vært ønsket og ansett som relevant av aktører i Nye Metoder ifm. tidligere metodevurdering ID2021_107. Dette fordi PAPILLON studien, som er en nylig publisert fase-3 studie, kan danne grunnlag for å beregne relativ effekt mot kjemoterapi, som i dag er standard behandling i Norge. Janssen mener at resultatene fra PAPILLON understøtter effekt av amivantamab i den relevante pasientgruppen og resultatene fra den tidligere vurderte fase-2 studien CHRYSALIS, og bidra i betydelig grad til at risikoen begrenses dersom behandlingen besluttet innført på et tidligere tidspunkt. For å kunne gjøre en ny vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt for amivantamab er det derfor viktig at metodevurderingen også hensyntar de nyeste dataene fra PAPILLON:

Effekt av amivantamab til behandling av NSCLC med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon:

Effektdata fra PAPILLON rapporterer signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse (PFS) med amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi alene, redusert risiko for progresjon eller død med 60 % (HR=0.395 (KI: 0,3-0,52, p<0.0001). Forlengelsen av PFS var konsekvent positiv på tvers av alle forhåndsdefinerte subgrupper.¹⁻² I tillegg viste PAPILLON signifikant forbedret responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR) med amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi alene.¹⁻²

Tab 1: Relevante utfallsmål fra fase-3 studien PAPILLON

PAPILLON (oppfølgingsstid: 14,9 mnd)	OS	PFS	ORR	DoR
Amivantamab+Kjemoterapi	Ikke nådd	11,4 mnd (KI: 9,8 – 13,7)	73 % (KI: 65 – 80)	9,7 mnd (KI: 8,2 – 13,5)
Kjemoterapi	24,4 mnd (KI: 22,1 – ikke nådd)	6,7 mnd (KI: 5,6 – 7,3)	47 % (KI: 39 – 56)	4,4 mnd (KI: 4,1 – 5,6)

OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; ORR: Overall Response Rate; DoR: Duration of Response

Interimanalysen for OS (33% modenhet) viste en trend for gevinst for amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi alene (HR=0.67 (95% CI, 0.42–1.09), p=0.106). Dette til tross for at 66 % av pasientene som ble randomisert til kjemoterapi alene gikk videre til å motta amivantamab ved progresjon som andrelinjebehandling.¹⁻² At 66 % av pasientene i komparatorarmen (kjemoterapi) fikk oppfølgingsbehandling med amivantamab kan være en årsak til at studien ikke viser signifikante forskjeller i totaloverlevelse (OS) ved siste kliniske evaluering (14,9 måneder oppfølgingsstid).

Pasientene i komparatorarmen som fikk kjemoterapi og hvor 66% av de progredierte fikk amivantamab som påfølgende behandling i andrelinje, oppnådde likevel en lengre total overlevelse enn det som kan sies generelt er rapportert for denne populasjonen til nå. RWE viser at pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon har en median OS på omlag 16 måneder etter diagnose (se figur lenger ned).

1. C. Zhou et al., *NEJM* Oct 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2306441
2. Girard et al, oral presentation LBA5, ESMO 2023: <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2023/attendee/confcal/show/session/65>
3. Lopez et al., oral presentation, ELCC 2023: <https://dailyreporter.esmo.org/european-lung-cancer-congress-2023/from-elcc-2023/amivantamab-efficacy-in-pretreated-nscl-with-egfr-exon-20-insertion-mutations-persists-long-term>

Dette er betydelig kortere enn komparatorarmen i PAPILLON studien der en større andel av pasientene fikk amivantamab og oppnådde en median OS på 24,4 måneder. Dette mener Janssen kan indikere en fordel av amivantamab i senere linjers behandling.

Amivantamab vil være et alternativ for NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Dette er en svært liten pasientpopulasjon med et stort udekket behov. Real World Evidence viser at førstelinjepasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon har betydelig dårligere prognose enn NSCLC pasienter med vanlige EGFR-mutasjoner (cEGFR). Median OS rapportert for populasjonen med cEGFR-mutasjoner er 25,5 måneder, mens den kun er 16,2 måneder for pasientgruppen med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon (Fig 1).

Fig 1: NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon har dårligere prognose enn NSCLC-pasienter med vanlige EGFR-mutasjoner (cEGFR)

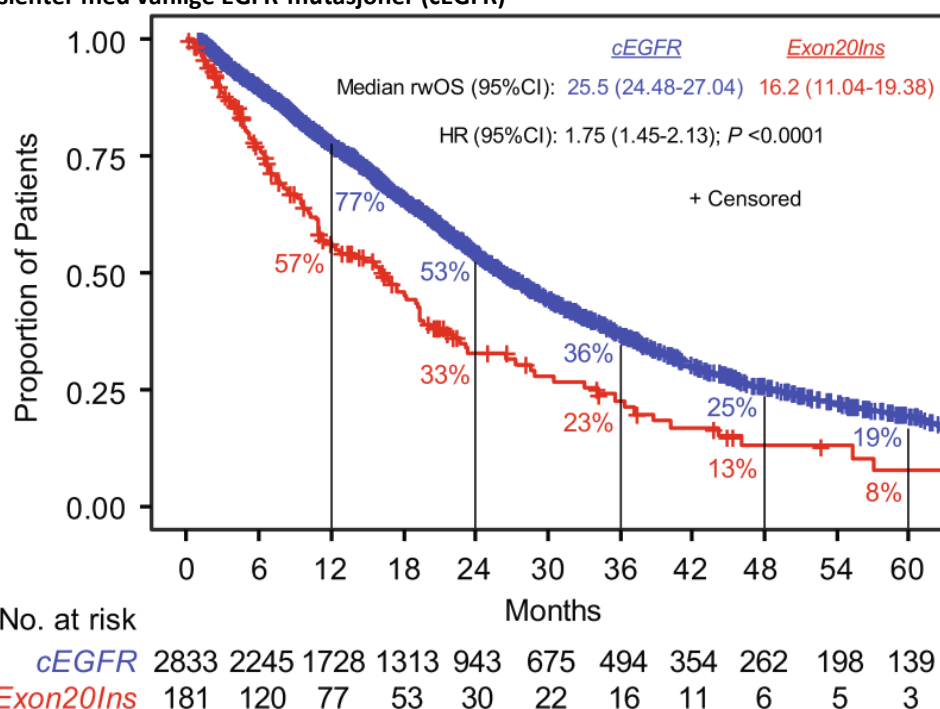


Fig: Bazhenova et al., Lung Cancer 2021 Dec;162:154-161

Oppsummert er PAPILLON en nylig publisert fase 3-studie som viser at behandling med amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi gir signifikant redusert risiko for progresjon eller død, signifikant forbedret responsrate, raskere respons og responsvarighet sammenlignet med kjemoterapi alene for NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.¹⁻² Studien dokumenterer at amivantamab vil kunne være et verdifullt alternativ i behandling av en liten pasientgruppe som per i dag har et svært stort udekket medisinsk behov i Norge.

Fase-3 studien PAPILLON understøtter effekt av amivantamab i den relevante pasientgruppen og resultatene fra den tidligere vurderte fase-2 studien CHRYSALIS. Janssen anmoder Nye metoder til å revurdere metodevurderingen basert på langtidsdata fra CHRYSALIS i tillegg til resultatene fra PAPILLON. På denne måten kan saken og forhandlingene gjenopptas raskt, slik at det legges til rette for innføring av amivantamab til den aktuelle pasientgruppa i Norge. I lys av pasientenes store udekkede medisinske behov for nye behandlingsalternativer, er det ønskelig at oppdateringen av 2021_107 skjer raskt. Til opplysning vil det ikke komme ytterligere studier som belyser nytten av amivantamab for NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.

1. C. Zhou et al., *NEJM* Oct 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2306441
2. Girard et al, oral presentation LBA5, ESMO 2023: <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2023/attendee/confcal/show/session/65>
3. Lopez et al., oral presentation, ELCC 2023: <https://dailyreporter.esmo.org/european-lung-cancer-congress-2023/from-elcc-2023/amivantamab-efficacy-in-pretreated-nsclc-with-egfr-exon-20-insertion-mutations-persists-long-term>

--

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: Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)
Beskriv kortfattet: Se bestilling.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)
Beskriv kortfattet: Se metodevurdering. Ifølge klinikerinnspill foreligger et betydelig behov for nye behandlingsalternativer for NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon.

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: NSCLC-pasienter med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon representerer en populasjon med stort udekket behov. Fase-3 studien PAPILLON bekrefter at amivantamab har potensial til å signifikant forbedre prognosen for den aktuelle pasientpopulasjonen. Studien viser at amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi reduserer risikoen for progresjon eller død med 60% sammenlignet med kjemoterapi alene. Utover dette viser studien at pasienter som får amivantamab i kombinasjon med kjemoterapi oppnår høyere respons, raskere respons og

1. C. Zhou et al., *NEJM* Oct 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2306441
2. Girard et al, oral presentation LBA5, ESMO 2023: <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2023/attendee/confcal/show/session/65>
3. Lopez et al., oral presentation, ELCC 2023: <https://dailyreporter.esmo.org/european-lung-cancer-congress-2023/from-elcc-2023/amivantamab-efficacy-in-pretreated-nsclc-with-egfr-exon-20-insertion-mutations-persists-long-term>

lengre varighet av respons sammenlignet med kjemoterapi. Komparator i studien som er kjemoterapi er standard behandling for den relevante pasientgruppa i Norge.

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: Ja.

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Janssen er innehaver av markedsføringstillatelsen for Rybrevant.

1. C. Zhou et al., *NEJM* Oct 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2306441
2. Girard et al, oral presentation LBA5, ESMO 2023: <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2023/attendee/confcal/show/session/65>
3. Lopez et al., oral presentation, ELCC 2023: <https://dailyreporter.esmo.org/european-lung-cancer-congress-2023/from-elcc-2023/amivantamab-efficacy-in-pretreated-nsclc-with-egfr-exon-20-insertion-mutations-persists-long-term>

Saksnummer 187-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) som monoterapi til voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. (anmodning om revurdering)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om en revurdering av metoden er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Janssen-Cilag A/S (Janssen)
- Beslutningsforum for nye metoder besluttet 28.08.2023 at metoden ikke innføres – se [metodesiden til ID2022_113](#). Dette ble begrunnet i at det ikke var dokumentert at nytten står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
- Firma anmoder om at beslutningsgrunnlaget oppdateres slik at det tar hensyn til oppdatert preparatomtale og forventet klinisk praksis.
- Oppdatering av preparatomtalen fra august 2023 åpner for bruk av Tecvayli annenhver uke for pasienter som har hatt komplett respons (CR) eller bedre i minst 6 måneder. Dette avviker fra tidligere versjoner av preparatomtale, som kun støttet dosering med Tecvayli hver uke i oppstart og vedlikeholdsfasen. Når Tecvayli var oppe i Beslutningsforum i slutten av august 2023 ble beslutningen tatt med forutsetning i at preparatet ble gitt ukentlig.
- Den oppdaterte preparatomtalen vil føre til ca. 7% lavere behandlingstkostnader første år og ca. 50% lavere behandlingstkostnader påfølgende år for pasientene med god respons.
- Selv om dette ikke er i tråd med preparatomtalen, forventes det utstrakt hetteglassdeling i klinisk praksis der det er mulig, for å redusere svinn og kostnader. Ettersom forventet praksis kan ha relevant betydning for ressursbruken, vil et konkret anslag av forventet hetteglassdeling bidra til å vurdere ressursbruk dersom teclistamab innføres.
- Firma opplyser også om at det nå er tilgjengelig effektdata fra studien «MajesTec-1» med lengre oppfølgingstid enn på tidspunkt for forrige metodevurderingen; median 23 måneders oppfølgingstid vs. 14 måneder.

Innspill fra firma (vedlagt)

- Janssen har sendt et innspill til sin egen anmodning om revurdering også.
- Innspillet skal supplerer opplysningene i tidligere sendte anmodning.
- Firma skriver at de ønsker å oppfordre Nye metoder til å innhente informasjon fra norske klinikere om dosering av Tecvayli ved en revurdering. Kliniske eksperter som Janssen har vært i kontakt med, forventer at vedlikeholdsbehandling med Tecvayli med dosering annenhver uke, vil anses som maksimaldosering ved respons. I praksis vil dosering annenhver uke, benyttes av pasienter som oppnår respons på behandlingen og ikke utelukkende pasienter med komplett respons. Videre er tilbakemeldingen fra klinikere at dosering hver uke i vedlikeholdsfasen, i svært liten grad vil bli anvendt i Norge.

NYE METODER

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Legemiddelverket har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering for legemidlet ved aktuell indikasjon.
- Oppdaterte data støtter opp om tidligere rapporterte resultater. Median responsvarighet og totaloverlevelse er forlenget med om lag 3 måneder, mens PFS er uendret.
- Selv om det foreligger nye oppfølgingsdata, gjør det enarmede studiedesignet til den aktuelle studien at det fortsatt er stor usikkerhet knyttet til størrelsen av effekten, og effekt sammenlignet med dagens behandling.
- Legemiddelverket vurderer at tilgjengelige effektdata etter lengre oppfølgingstid ikke vesentlig endret grunnlaget for å belyse nytten av teklistamab i en metodevurdering.
- Legemiddelverket er enige med firma i at redusert doseringsfrekvens av teklistamab for pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder, som følge av oppdatert preparatomtale, vil kunne påvirke legemiddelkostnaden forbundet med behandling. Legemiddelverket mener imidlertid ikke det er behov for en ny metodevurdering for å belyse dette.
- Legemiddelverket anbefaler at det ikke blir gitt oppdrag om en ny metodevurdering.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹Epost til Sykehusinnkjøp: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

Indikasjon <i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i>	
Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder <i>Dato?</i>	

4 Grunnleggende forutsetninger for revurdering av legemidlet

Klinisk praksis <i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige vurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.</i> <i>Beskriv kort.</i>	
Nye data for legemidlet <i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny vurdering av legemidlet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemidlet.</i>	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	
Nye data for komparator <i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i>	
Øvrige forhold <i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige vurdering</i>	

5 Nærmere om relevansen av nye data for legemidlet	
Nye data <i>Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.</i> <i>Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.</i>	



Egnetthetsvurdering	
ID-nummer	ID2022_113
Handelsnavn (virkestoff)	Tecvayli (teklistamab)
Virkningsmekanisme	Bispesifikt antistoff
Regulatorisk status	Indikasjonen har betinget MT. Legemidlets rettighetshaver er forpliktet til å levere ytterligere data til EMA, med forfallsdato 2028.
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst 3 tidligere behandlinger, inkl. et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
Dosering	Vedlikeholdsdose (etter opptrapping) er 1,5 mg/kg, en gang i uken, gitt subkutan. Hos pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder, kan en redusert doseringsfrekvens med 1,5 mg/kg annenhver uke vurderes. Behandlingen gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	Anmodning om revurdering
Innsendt av	Janssen-Cilag
Bakgrunn	Legemiddelverket har tidligere gjennomført en forenklet metodevurdering for legemidlet ved aktuell indikasjon. Metodevurderingen, samt prisnotat fra Sykehusinnkjøp, inngikk som del av beslutningsgrunnlaget da Beslutningsforum behandlet saken 28-08-2023 og besluttet å ikke innføre metoden. Dette ble begrunnet i at det ikke var dokumentert at nytten står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet. Etter at metodevurdering og prisnotat som lå til grunn for beslutningen ble ferdigstilt, godkjente EMA en oppdatering av preparatomtalen for teklistamab vedrørende dosering. Det er nå angitt i preparatomtalen at en redusert doseringsfrekvens på 1,5 mg/kg annenhver uke (til forskjell fra hver uke) kan vurderes hos pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder. På bakgrunn av dette, anmoder Janssen-Cilag om en revurdering. Janssen-Cilag opplyser også om at det nå er tilgjengelig effektdata med noe lengre oppfølgingstid enn på tidspunkt for forrige metodevurdering (median 23 måneders oppfølgingstid vs. 14 måneder), og anmoder om at beslutningsgrunnlaget oppdateres basert på dette.



Legemiddelverkets vurdering	Oppdaterte data støtter opp om tidligere rapporterte resultater. Median responsvarighet og totaloverlevelse er forlenget med om lag 3 måneder, mens PFS er uendret. Selv om det foreligger nye oppfølgingsdata, gjør det enarmede studiedesignet til den aktuelle kliniske studien at det fortsatt er stor usikkerhet knyttet til størrelsen av effekten, og effekt sammenlignet med dagens behandling. Legemiddelverket vurderer at tilgjengelige effektdata etter lengre oppfølgingstid ikke vesentlig endret grunnlaget for å belyse nytten av teklistamab i en metodevurdering. Legemiddelverket er enige med Janssen-Cilag i at redusert doseringsfrekvens av teklistamab for pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder, som følge av oppdatert preparatomtale, vil kunne påvirke legemiddelkostnaden forbundet med behandling. Legemiddelverket mener imidlertid ikke det er behov for en ny metodevurdering for å belyse dette.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke blir gitt oppdrag om en ny metodevurdering.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_113
Metodens tittel:	Monoterapi til voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

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

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

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Janssen viser til innsendt anmodning om revurdering av Tecvayli basert på oppdatert preparatomtale. Dette innspillet supplerer opplysningene i tidligere sendte anmodning. Vi ønsker å oppfordre Nye metoder og særlig SLV som nå skal gjennomføre forarbeider til beslutning om en revurdering, om å innhente informasjon fra norske klinikere om dosering av Tecvayli ved en revurdering.

Kliniske eksperter som Janssen har vært i kontakt med har klare synspunkter på hvordan de ønsker å administrere Tecvayli dersom det blir innført i klinisk praksis. Behandlingsintensiteten det legges opp til i klinisk praksis vil etter all sannsynlighet ligge lavere enn det man kan lese ut fra dagens preparatomtale. Opplysningene som klinikere har gitt Janssen, har stor betydning for hvordan behandlingskostnadene blir estimert og vil derfor være viktige for beslutningstakere å ta hensyn til.

Oppdatering av preparatomtalen fra august 2023 åpner for bruk av Tecvayli *annenhver uke* for pasienter som har hatt komplett respons (CR) eller bedre i minst 6 måneder. Dette avviker fra tidligere versjoner av preparatomtale, som kun støttet dosering med Tecvayli *hver uke* i oppstart og vedlikeholdsfasen. Når Tecvayli var oppe i Beslutningsforum i slutten av august 2023 ble beslutningen tatt med forutsetning i at preparatet ble gitt ukentlig.

Kliniske eksperter som Janssen har vært i kontakt med, forventer at vedlikeholdsbehandling med Tecvayli med dosering *annenhver uke*, vil anses som maksimaldosering ved respons. I praksis vil dosering *annenhver uke*, benyttes av pasienter som oppnår respons på behandlingen og ikke utelukkende pasienter med komplett respons. Videre er tilbakemeldingen fra klinikere at dosering *hver uke* i vedlikeholdsfasen, i svært liten grad vil bli anvendt i Norge. Målet med å redusere behandlingshyppigheten med Tecvayli i vedlikeholdsfasen er å minske infeksjonsrisikoen, gjennom å bevare t-cellenes funksjon. Dette vil bidra til at pasientene kan stå på behandlingen over tid. Klinikere antar at det også vil være lav terskel for behandlingspauser, selv ved mindre infeksjoner som f.eks forkjølelse.

Registreringstudien for Tecvayli MajesTec-1 og det norske compassionate Use (named patient) programmet åpnet begge for utvidede doseringsintervaller hos pasienter med delvis respons (PR). Med unntak compassionate use programmet i Norge, kommer erfaring fra bruk av Tecvayli nå hovedsakelig fra andre land. Internasjonal opinionsleder Dr. Thomas Martin ved UCSF har nylig diskutert behandlingspraksis med norske hematologer på hematologisk høstmøte i september 2023. Dr. Martin viste her til egen behandlingspraksis, der pasienter rutinemessig blir byttet til månedlig behandling, allerede 6 måneder etter behandlingsstart.

Som nevnt over, oppfordrer vi Nye metoder og særlig SLV som nå skal gjennomføre forarbeider til beslutning om en revurdering, om å innhente informasjon fra norske klinikere om dosering av Tecvayli. På denne måten kan det etableres et representativt beregningsgrunnlag for behandlingskostnadene ihht. forventet klinisk praksis.

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 har vært i bruk i sammenheng med et compassionate use program (named patient). Janssen er ikke kjent med at metoden er brukt utover programmet.

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

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

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

Beskriv kortfattet: NA

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: NA

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: NA

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Janssen er innehaver av markedsføringstillatelsen for Tecvayli.

Sak 188-23 – Tidligere Saksnummer 154-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_083 Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII der behandling med FVIII er vurdert som uegnet eller der effekt av behandling med FVII er utilstrekkelig (anmodning).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Roche Norge AS.
- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse for emicizumab (Hemlibra).
- Emicizumab er et rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonalt antistoff.
- Foreløpig indikasjon er: Rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII der behandling med FVIII er vurdert som uegnet eller der effekt av behandling med FVII er utilstrekkelig. Firma skriver at det anmodes her om en begrensning i populasjonen i forbindelse med videre forhandlinger med Sykehusinnkjøp og i forbindelse med beslutning om innføring.
- Legemidlet er tidligere innført til behandling av pasienter med hemofili A og som har utviklet inhibitorer (antistoffer) ([ID2017_104](#)). Er også metodevurdert til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII, men ikke innført ([ID2018_066](#)).
- Firma er ikke kjent med at andre legemidler er vurdert til samme indikasjonsordlyd / begrensning som foreslås i denne anmodningen.
- Administrasjon: Subkutan injeksjon.
- Diagnostikk kan utføres i den offentlige helsetjenesten.
- Dagens behandling: Blødninger ved hemofili behandles med substitusjonsbehandling, det vil si å gi et preparat som inneholder faktor VIII.
- Pasientgrunnlag: Basert på tilbakemeldinger fra klinikere anslås totalt pasientgrunnlag å være om lag 30 pasienter (maksimalt 10 % av totalpopulasjonen).
- Norske kliniske eksperter vurderer at Hemlibra ikke vil erstatte dagens standardbehandling med FVIII hos pasienter med alvorlig grad av Hemofili A uten antistoff mot faktor VIII, men være et viktig supplement ved ulike medisinske årsaker (f.eks. utilstrekkelig effekt/blødningskontroll, problematisk venøs tilgang etc.).
- Tidspunkt for positiv opinion i EMA og for markedsføringstillatelse i Norge: 31.09.2019
- Forventet tidspunkt (kvarter/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: firma skriver at dokumentasjon for ID2018_066 er levert og vurdert.
- Det er eksisterende anbud på terapiområdet, men emicizumab er ikke vurdert som medisinsk likeverdig.
- Firma skriver at dokumentasjon tilsvarende det som er sendt inn for ID2018_066 kan ligge til grunn. Ved eventuelt behov for ny data-cut eller tilleggsanalyser vil firma etterstrebe å skaffe dette til veie så langt det lar seg gjøre.
- Firma skriver at de har vært i kontakt med Sykehusinnkjøp om saken og gitt tilbud i form av en alternativ prisavtale og firma foreslår en begrenset populasjon. Firma ønsker i utgangspunktet ikke en ny metodevurdering, da studiedata per nå vil være de samme, men ønsker en avklaring på riktig populasjon for bruk i Norge og ny prisforhandling basert på en begrenset populasjon av indikasjonen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har vurdert at det ikke kan foretas en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet for denne metoden ettersom anmodningen gjelder en subgruppe av avslått metodevurdering ([ID2018_066](#)), som per definisjon blir en ny behandlingslinje hvor det ikke er et behandlingsalternativ å sammenligne med.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Full indikasjon: Rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII (FVIII)-mangel)
 - o med antistoff mot FVIII
 - o uten antistoff mot FVIII som har:
 - alvorlig sykdom ($FVIII < 1\%$)
 - moderat sykdom ($FVIII \geq 1\%$ og $\leq 5\%$) med alvorlig blødningsfenotype
- Anmodningen gjelder en undergruppe pasienter.
- Legemidlet er tidligere innført til hemofili A **med** antistoff (inhibitorer) og vurdert, men ikke innført til hemofili A **uten** antistoff.
- Det foreligger ikke nye studiedata utover dokumentasjon allerede innsendt for ID2018_066, som hovedsakelig var data fra HAVEN 31. Det finnes imidlertid nyere datakutt fra HAVEN 3.
- Legemiddelverket vurderer at for subgruppene som foreslås så foreligger det ikke dokumentasjon fra kliniske studier som kan belyse relativ effekt hos pasienter med utilstrekkelig effekt av FVIII-behandling (subgruppe 1). Pasienter inkludert i HAVEN 3 studien samsvarer ikke med foreslått subgruppe. For pasienter som er uegnet for FVIII-behandling så kan emicizumab gi fordeler ved at det administreres subkuttant og sjeldnere (subgruppe 2).
- Legemiddelverkets anbefaling: Legemiddelverket anbefaler at det ikke bestilles en metodevurdering. Det foreligger ikke egnet klinisk dokumentasjon for subgruppe 1 og det vil ikke være nødvendig med en metodevurdering for å belyse eventuelle fordeler for subgruppe 2.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 1.8.2018

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

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

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

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

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

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

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

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Sykdommen og eksisterende behandling

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

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

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

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

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

9 Igangsatte og planlagte studier

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

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon*Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen*

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

11 Aktuelt for FINOSE?

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

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



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_083
Handelsnavn (virkestoff)	Hemlibra (emicizumab)
Virkningsmekanisme	Antihemoragikum, bispesifikt antistoff som erstatter funksjonen til blodkoagulasjonsfaktor VIII
Regulatorisk status	Markedsføringstillatelse foreligger
Indikasjon	<i>Full indikasjon:</i> Rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII (FVIII)-mangel) • med antistoff mot FVIII • uten antistoff mot FVIII som har: ○ alvorlig sykdom (FVIII < 1%) ○ moderat sykdom (FVIII ≥ 1 % og ≤ 5 %) med alvorlig blødningsfenotype <i>Anmodningen gjelder en undergruppe pasienter:</i> Pasienter med alvorlig hemofili A <i>uten</i> antistoff mot FVIII der behandling med FVIII er vurdert som uegnet eller der effekt av behandling med FVIII er utilstrekkelig
Dosering	Administreres som subkutan injeksjon. Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av vedlikeholdsdose med enten 1,5 mg/kg én gang per uke, 3 mg/kg annenhver uke, eller 6 mg/kg hver fjerde uke. Langvarig profylaktisk behandling.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Roche Norge AS
Bakgrunn	Legemidlet er tidligere innført til hemofili A <i>med</i> antistoff (inhibitorer) (ID2017_104, LIS-avtale 2121b). Det er også tidligere vurdert, men besluttet ikke innført til hemofili A <i>uten</i> antistoff (ID2018_066), med følgende begrunnelse. «<i>Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra) kan tilsa at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon</i>». Anmodningen gjelder en undergruppe av pasientene med alvorlig hemofili A <i>uten</i> antistoff, dvs. pasienter hvor dagens substitusjonsbehandling med FVIII ikke gir tilstrekkelig effekt eller er uegnet. Dette kan være pasienter med utfordringer relatert til behandlingen som residiverende blødninger til tross for standardbehandling med FVIII, eller problemer med venøs tilgang på grunn av vanskelig tilgjengelige vener eller angst for stikk. Det kan også være aktuelt hos barn under 1 år som beskyttelse mot spontan eller traumatisk intrakraniell blødning før overgang til vanlig FVIII-behandling.



	Pasientantall for undergruppen anslås i anmodningen å være 10 % av totalpopulasjonen med hemofili A, dvs. rundt 30 pasienter. Det foreligger ikke nye studiedata utover dokumentasjon allerede innsendt for ID2018_066, som hovedsakelig var data fra HAVEN 3¹. Det finnes imidlertid nyere datakutt fra HAVEN 3. HAVEN 3 undersøkte effekt av profylaksebehandling med emicizumab hos hemofili A-pasienter uten antistoffer sammenlignet med ingen profylakse eller tidligere profylaksebehandling med FVIII hos de samme pasientene.
Begrunnelse i forslag	Roche har vært i dialog med Sykehusinnkjøp angående en alternativ prisavtale for den begrensede pasientpopulasjonen, og sender inn anmodningen for å muliggjøre videre prosess for dette.
Legemiddelverkets vurdering	For pasientgruppen med hemofili <i>uten</i> antistoff er det ikke dokumentert noen mereeffekt av rutineprofylakse med emicizumab sammenlignet med profylakse med FVIII (ID2018_066). For subgruppene som foreslås for emicizumab, vurderer Legemiddelverket: 1. Pasienter med utilstrekkelig effekt av FVIII-behandling: Det foreligger ikke dokumentasjon fra kliniske studier som kan belyse relativ effekt av emicizumab hos denne pasientgruppen. Pasientene som ble inkludert i HAVEN 3 samsvarer ikke med den foreslåtte subgruppen. Studiepasientene hadde tidligere fått FVIII-behandling, enten adekvat profylaktisk behandling eller episodisk behandling, men det var ikke krav om utilstrekkelig effekt av FVIII-behandling. 2. Pasienter som er uegnet for FVIII-behandling: Emicizumab kan gi fordeler ved at det administreres subkutan og kan administreres sjeldnere.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket anbefaler at det ikke bestilles en metodevurdering. Det foreligger ikke egnet klinisk dokumentasjon for subgruppe 1 og det vil ikke være nødvendig med en metodevurdering for å belyse eventuelle fordeler for subgruppe 2.

¹ Mahlangu, J., et al. (2018). "Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors." New England Journal of Medicine 379(9): 811-822.

Innspill til Nye metoder -Sak 188-23

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

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

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

Metode: ID2023_083: Emicizumab som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens etablerte standardbehandling er faktorsubstitusjon i form av forebyggende behandling med FVIII som bløderpasienter med blødersykdommen Hemofili A mangler. Dette startes fra ca 1 års alder og med dagens behandling har denne pasientgruppen livskvalitet og leveutsikter nær den generelle befolkning i Norge. Dagen standardiserte FVIII behandling bør være komparator i metodevurderingen.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Hos enkelte pasienter spesielt barn i første leveår har man ingen god forebyggende behandling pga vanskelig venøs tilgang og utilstrekkelig forebyggende behandling med injeksjoner x 1 pr uke. Emicizumab vil være et godt alternativ i denne perioden med subcutane injeksjoner (fra x 1 pr uke opp til x 1 hver 4. uke.) Det kan således tenkes at fatale hjerneblødninger kan unngås for denne gruppen. Videre har vi i dag voksne pasienter hvor vi ser behandlingssvikt på dagens etablerte behandling hvor hovedårsak er problemer med intravenøs tilgang og derved økt fare for blødninger. Anslagsvis omfatter dette totalt ca 10% (30 stk) av bløderpopulasjonen. Følgelig vil dette være et godt alternativ for enkelte pasienter.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Anslagsvis omfatter dette totalt ca 10% (30 stk) av bløderpopulasjoen.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	De årlige behandlingskostnadene med emicizumab bør være på samme nivå som dagens kostnader med forebyggende behandling med FVIII preparater hos personer uten inhibitor.
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Oslo Universitetssykehus	Avd for blodsykdommer	Pål Andre Holme, Professor, overlege, Dr. med

Saksnummer 189-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_100 Concizumab (Alhemo) som rutinemessig profylakse av blødning til pasienter med Hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) med FVIII-inhibitorer og som er 12 år og eldre (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er firma som vil inneha markedsføringstillatelsen (MT): Novo Nordisk Norway A/S
- Metoden gjelder et nytt virkestoff: Concizumab
- Andre legemidler som er vurdert til samme indikasjonen i Nye metoder tidligere: ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra)
- Administrasjonsform: Subkutan injeksjon
- Concizumab er en "anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor (anti-TFPI)"
- Anvendelse av legemidlet vil ikke kreve «companion diagnostic».
- Kommentar til legemidlets plassering i behandlingsalgoritmen: Førstelinje profylaksebehandling.
- Forventet tidspunkt for positiv opinion i EMA er desember 2023 med etterfølgende MT i Norge i februar 2024.
- Leverandøren vurderer at legemidlet er sammenlignbart med et annet legemiddel.
- Forventet helseøkonomisk analyse: Kostminimeringsanalyse mot emicizumab.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Q1 2024.

Innspill fra spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp (hele utfallet av vurderingen er vedlagt):

- Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr 08.11.2023 vurderes legemiddelet concizumab (Alhemo) til deler av aktuell indikasjon (dvs. pasienter med hemofili A med antistoffer) å være sammenlignbart med komparator emicizumab (Hemlibra) for hovedparten av pasientene.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

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

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail <i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?	
Description of reading of results including data analysis program if necessary.	
Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?	

6 Description of the disease and current treatments

Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i>	
Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i>	
Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i>	
Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i>	

Prognosis <i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i>	
The new medicinal product's placement in the treatment algorithm	
Patient population <i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i> <i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i> <i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?	
Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?	
Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?	

8 Relevant clinical trials

(pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)

	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
Follow up time <i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i>			
Time perspective results <i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i>			
Publications <i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i>			

9 Ongoing and planned studies

Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future? <i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i>	
Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis <i>E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis</i> <i>(Justify the proposal)</i>	
The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups. <i>The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.</i>	
What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy? <i>(Direct or indirect evidence)</i>	
What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?	
Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval	

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no) <i>If no, why not?</i>	
---	--

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

Innspill fra spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp til ID2023_100

1. Alhemo (concizumab) til behandling av ungdom (12 år og eldre) og voksne med hemofili A som har FVIII-inhibitorer eller hemofili B som har FIX-antistoffer og har behov for rutinemessig profylakse for å forhindre eller redusere frekvensen av blødningsepisoder er vurdert i relevant spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp med hensyn til sammenlignbarhet av effekt og bivirkninger

Navn på spesialistgruppe, dato for vurderingen: Spesialistgruppen for blodkoagulasjonsfaktorer, 08.11.2023

Evtnt interessekonflikter: Ingen oppgitt.

2. Spesialistgruppens vurdering er:
 - a. Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes legemiddelet Alhemo (concizumab) til **deler av aktuell indikasjon (dvs. pasienter med hemofili A med antistoffer)** å være sammenlignbart med komparator Hemlibra (emicizumab) for hovedparten av pasientene.

Evtnt utfyllende kommentar:

Spesialistgruppen vurderer at Alhemo (concizumab) har sammenlignbar effekt og sikkerhet med innført behandling Hemlibra (emicizumab) den delen av anmodet pasientpopulasjon som har hemofili A med antistoff mot faktor VIII.

For rutinemessig profylakse for pasienter med hemofili B med antistoff mot faktor IX mangler det sammenligningsalternativ med overlappende indikasjon og beslutning om innføring.

Saksnummer: 190-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	29.11.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

I forbindelse med overføring av ansvar og oppgaver fra FHI til DMP er det behov for å be om endringer i noen oppdrag. FHI har gjennom høsten 2023 jobbet hardt for å ferdigstille pågående oppdrag slik at overgangen til DMP skal bli så smidig som mulig. Her følger en statusoppdatering om noen pågående samt forslag til hvordan disse prosjektene tas videre

Oppdrag som avsluttes eller overføres fra FHI til DMP

MR-veiledet HIFU (ID2023_047)

Oppdrag om hurtig metodevurdering. FHI har gjennomført formøte med produsent, som har formidlet at de ønsker å sende inn dokumentasjonspakke. Dokumentasjonspakken kan forventes i mars 2024. Oppdraget omhandler medisinsk utstyr som fra 1/1-24 skal følges opp av DMP. Ansvar for å følge opp oppdraget foreslås overført fra FHI til DMP.

Pacemaker uten elektroledning (ID2023_048)

Oppdrag om hurtig metodevurdering. FHI har gjennomført formøte med produsent, som har formidlet at de ønsker å sende inn dokumentasjonspakke. Dokumentasjonspakken kan forventes i januar/februar 2024. Oppdraget omhandler medisinsk utstyr som fra 1/1-24 skal følges opp av DMP. Ansvar for å følge opp oppdraget foreslås overført fra FHI til DMP.

Elektrisk felterapi, Optune (ID2022_119)

Oppdrag om hurtig metodevurdering. FHI har gjennomført formøte med produsent, som har formidlet at de ønsker å sende inn dokumentasjonspakke. Dokumentasjonspakken kan forventes i februar 2024. Oppdraget omhandler medisinsk utstyr som fra 1/1-24 skal følges opp av DMP. Ansvar for å følge opp oppdraget foreslås overført fra FHI til DMP.

Kontinuerlig glukosemåling for diabetes type 2 (ID2023_075)

Dette oppdraget gjøres rede for i et separat saksfremlegg. Ansvar for å følge opp oppdraget foreslås overført fra FHI til DMP.

Diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling (ID2019_074)

Oppdraget ble opprinnelig gitt som fullstendig metodevurdering om CDx (companion diagnostics), men parallelt fikk FHI oppdrag om å vurdere enkeltstående tester. ID2019_074 ble derfor endret fra å være en metodevurdering til å bli en erfaringsgjennomgang av metodevurderinger og beslutninger som ble gjort på enkeltstående tester. Erfaringene viste metodevurderinger av CDx er mest nyttig dersom testen vurderes i sammenheng med de behandlingsvalgene som implisitt følger av testresultatene. Inntil nå har oppgavefordelingen mellom FHI (diagnostikk) og SLV (legemidler) vært til hinder for helhetlige metodevurderinger av test og behandling, og et utkast til rapport som ble utarbeidet før sommeren peker på mulige løsninger for funksjonsdeling, men da det senere ble besluttet at ansvaret for metodevurdering av medisinsk utstyr, diagnostikk og legemidler skulle

samles i DMP var ikke lenger denne problemstillingen aktuell. Gitt de store endringene i forutsetningen for arbeidet foreslår FHI at oppdraget avbestilles.

Tester som påviser antistoff mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) i blod (ID2020 048)

Dette er et 'følge med' oppdrag som sorterer inn under metodevarsling av diagnostiske tester. Oppdraget er lite spesifikt, og det kan være uheldig å ha slike saker hengende i systemet. Oppdraget foreslås avbestilt, og kan eventuelt meldes inn på nytt til DMP hvis det blir aktuelt.

Portable hjernescannere for tidlig deteksjon og bestemmelse av hjerneslag (ID2019 097)

Dette er et 'følge med' oppdrag som sorterer inn under metodevarsling av medisinsk utstyr. Oppdraget er lite spesifikt, og det kan være uheldig å ha slike saker hengende i systemet. Oppdraget foreslås avbestilt, og kan eventuelt meldes inn på nytt til DMP hvis det blir aktuelt.

Orientering om andre oppdrag

Robotkirurgi (ID2022 131-133)

Disse oppdragene er registrert som prosedyreoppdrag i Nye metoder. Det kan diskuteres om det riktig å klassifisere disse oppdragene som prosedyreoppdrag, men FHI innstiller likevel på at ansvaret for disse oppdragene blir liggende på FHI. FHI vil ikke ha kapasitet til å ferdigstille de tre prosjektene i tråd med forespeilet prosjektplan med de ressursene sitter igjen med etter 1/1-24. Fremdriften i prosjektet avhenger derfor av at FHI og DMP kommer frem til en avtale som sikrer at prosjektene kan avsluttes med de samme medarbeiderne som allerede er involvert selv om disse medarbeiderne nå blir spredt mellom FHI og DMP.

Stockholm3 (ID2021 058)

Oppdraget omhandler en diagnostisk test som fra 1/1-24 skal følges opp av DMP. Prosjektet er imidlertid i en slutfase, og antas ferdigstilt og publisert i desember 2023 eller tidlig i januar 2024. FHI foreslår derfor at prosjektet ferdigstilles og publiseres som en metodevurdering fra FHI.

Oppsummering

Folkehelseinstituttet ber Bestillerforum for nye metoder vurdere å avslutte eller overføre oppdrag fra FHI til DMP i tråd med forslagene over.

Saksnummer: 191-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	28.11.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

I forbindelse med oppdrag ID2023_075 «Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II» ba Bestillerforum om at metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder. I det vedlagte notatet er det redegjort for forslag til avgrensninger for aktuelle subgrupper som er utarbeidet i samarbeid med kliniske eksperter, videre finnes en kortfattet beskrivelse av mulig dokumentasjonsgrunnlag, samt en beskrivelse av mulige implikasjoner for det videre arbeidet med metodevurderingen.

Sammendrag av notatet

Dette er oppsummering av det vedlagte notatet som er et forarbeid til metodevurderingen «Kontinuerlig og flash glukosemåling for diabetes type 2» som ble gitt i oppdrag av Bestillerforum 19.06.2023.

Hensikten med forarbeidet er å:

- utarbeide forslag til avgrensninger av pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som kan være særlig aktuelle for flash/kontinuerlig glukosemonitorering
- utarbeide forslag til PICO for oppsummering av effekt og sikkerhet for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk
- presentere utvalgte oversikter over relevant klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske analyser
- beskrive alternative rammer og mulige tilnærminger til metodevurderinger som kan gi beslutningsgrunnlag for hensiktsmessig bruk av flash/kontinuerlig glukosemåler hos pasienter med diabetes type 2 i Norge.
- skissere mulige økonomiske konsekvenser ved å innføre flash/kontinuerlig glukosemåling, avhengig av pasientpopulasjoner

Resultater

I samarbeid med fageksperter oppnevnt av Nye metoder fant vi at følgende pasientgrupper med diabetes type 2 vil ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere:

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2

Vi har funnet at direkte årlige merkostnader forbundet med bruk av kontinuerlig eller flash glukosemåling istedenfor blodglukose måling med fingerstikk er ca. 9 400 kroner per pasient. Dette medfører kostnadskonsekvenser for helsetjenesten på mellom 47 og 340 millioner totalt (avhengig av pasientpopulasjon) i direkte kostnader.

Basert på foreløpig gjennomgang av tilgjengelig litteratur finner vi relevant klinisk dokumentasjon av effekt og sikkerhet samt helseøkonomisk analyser av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk for hele populasjonen av pasienter med type 2 diabetes som bruker insulin.

Det innebærer at vi kan utarbeide en fullstendig metodevurdering som belyser effekt og sikkerhet samt helseøkonomiske og organisatoriske konsekvenser for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling for pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som behandles med insulin.

Vi antar videre at det sannsynligvis er svært begrenset med klinisk dokumentasjon som er relevant for de spesifikke subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som det er pekt på over, og som man anser vil ha særskilt nytte av flash/kontinuerlig glukosemåling.

Det er derfor lite sannsynlig at det er dokumentasjonsgrunnlag for å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som ansees å ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med fingerstikk.

Alternativet vil kunne være en begrenset metodevurdering som beskriver aktuelle subgrupper og kliniske begrunnelser for avgrensninger, anslag for kostnadskonsekvenser ved eventuell innføring av flash/kontinuerlig glukosemåling i de aktuelle subgruppene samt organisatoriske konsekvenser, i samarbeid med fageksperter og pasientrepresentanter. En slik begrenset metodevurdering vil imidlertid ikke kunne undersøke effekt og sikkerhet eller kostnadseffektivitet i de særskilte subgruppene for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling basert på fingerstikk.

Bestillerforum bes vurdere om det skal gjennomføres:

- I. en fullstendig metodevurdering basert på hele populasjonen med type 2 diabetes som behandles med insulin. Dersom aktuelt også å gjøre subgruppeanalyser/oppsummeringer som angitt i punkt 2 nedenfor for populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere eller
- II. en begrenset metodevurdering som beskrevet over for de avgrensede populasjonene som er ansette som om særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemåling.

Se vedlegget «Notat - forarbeid til oppdraget fra Bestillerforum om kontinuerlig / flash glukosemåling til pasienter med diabetes type 2» for detaljer.

Oppsummering

Folkehelseinstituttet ber om at Bestillerforum gjennomgår det vedlagte notatet og ta stilling om avgrensningene av subgrupper som er foreslått i notatet skal legges til grunn i metodevurderingen, og i lys av dette vurdere hvilken tilnærming til det videre arbeidet med metodevurderingen man anser som mest hensiktsmessig.

Notat - forarbeid til oppdraget fra Bestillerforum om kontinuerlig / flash glukosemåling til pasienter med diabetes type 2

Innhold

INNHold	2
OPPSUMMERING	3
FORORD	5
INNLEDNING	7
Oppdrag fra Bestillerforum og forarbeid til den fullstendig metodevurdering om glukosemålinger	7
Diabetes type 2	7
Beskrivelse av teknologien, måling av glukose	9
Mål og problemstilling	11
Fagekspert	12
RESULTATER INKLUDERT METODE	13
1. Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av vevsglukosemåling i Norge	13
2. Effekt og sikkerhet av vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling	14
3. Oppsummering av nylig publiserte retningslinjer, metodevurderinger og systematiske oversikter	15
4. Oppsummering av tidligere helseøkonomiske analyser	17
5. Direkte merkostnader ved en eventuell innføring av metoden i Norge	19
6. Organisatoriske aspekter ved en eventuell innføring av metoden i Norge	21
7. Pasientinvolvering i metodevurderingen	21
REFERANSER	22
VEDLEGG	24
Vedlegg 1: Metodisk kvalitet NICE-retningslinjen 2022	24
Vedlegg 2: Inklusjonskriterier, PICO, i NICE-retningslinjen 2022	28

Oppsummering

Dette er et notat og forarbeid til den fullstendige metodevurderingen «Kontinuerlig og flash glukosemåling for diabetes type 2» som ble gitt i oppdrag av Bestillerforum 19.06.2023.

Hensikten med forarbeidet er å:

- utarbeide forslag til avgrensninger av pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som kan være særlig aktuelle for flash/kontinuerlig glukosemonitorering
- utarbeide forslag til PICO for oppsummering av effekt og sikkerhet for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk
- presentere utvalgte oversikter over relevant klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske analyser
- beskrive alternative rammer og mulige tilnærminger til metodevurderinger som kan gi beslutningsgrunnlag for hensiktsmessig bruk av flash/kontinuerlig glukosemåler hos pasienter med diabetes type 2 i Norge.
- skissere mulige økonomiske konsekvenser ved å innføre flash/kontinuerlig glukosemåling, avhengig av pasientpopulasjoner

Resultater

I samarbeid med fageksperter oppnevnt av Nye metoder fant vi at følgende pasientgrupper med diabetes type 2 vil ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere:

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2 kan vurderes

Vi har også funnet at direkte årlige merkostnader forbundet med bruk av kontinuerlig eller flash glukosemåling istedenfor blodglukose måling med fingerstikk er ca. 9 400

koner per pasient. Dette medfører kostnadskonsekvenser for helsetjenesten på mellom 47 og 340 millioner totalt (avhengig av pasientpopulasjon) i direkte kostander.

Basert på foreløpig gjennomgang av tilgjengelig litteratur finner vi relevant klinisk dokumentasjon av effekt og sikkerhet samt helseøkonomisk analyser av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk for hele populasjonen av pasienter med type 2 diabetes som bruker insulin.

Det innebærer at vi kan utarbeide en fullstendig metodevurdering som belyser effekt og sikkerhet samt helseøkonomiske og organisatoriske konsekvenser for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling for pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som behandles med insulin.

Vi antar videre at det sannsynligvis er svært begrenset med klinisk dokumentasjon som er relevant for de spesifikke subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som det er pekt på over, og som man anser vil ha særskilt nytte av flash/kontinuerlig glukosemåling.

Det er derfor lite sannsynlig at det er dokumentasjonsgrunnlag for å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som ansees å ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med fingerstikk.

Alternativet vil kunne være en begrenset metodevurdering som beskriver aktuelle subgrupper og kliniske begrunnelser for avgrensninger, anslag for kostnadskonsekvenser ved eventuell innføring av flash/kontinuerlig glukosemåling i de aktuelle subgruppene samt organisatoriske konsekvenser i samarbeid med fageksperter og pasientrepresentanter. En slik begrenset metodevurdering vil imidlertid ikke kunne undersøke effekt og sikkerhet eller kostnadseffektivitet i de særskilte subgruppene for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling basert på fingerstikk.

Bestillerforum bes vurdere om det skal gjennomføres:

- 1) en fullstendig metodevurdering basert på hele populasjonen med type 2 diabetes som behandles med insulin. Dersom aktuelt også å gjøre subgruppeanalyser/oppsummeringer som angitt i punkt 2 nedenfor for populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere
eller
- 2) en begrenset metodevurdering som beskrevet over av populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i juni, 2023 oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å gjennomføre en fullstendig metodevurdering om Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II (ID2023_075). Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.

Dette dokumentet utgjør et forarbeid i form av et notat med hensikten å avgrense metodevurderingen ved å beskrive pasientgrupper som kan være mest relevante for flash/kontinuerlig glukosemåling i Norge. I arbeidet med notatet samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fageksperter fra helseforetakene.

Lagledelse og medarbeidere	
Lagleder:	Anna Stoinska-Schneider (helseøkonomi)
Kontaktpunkt i ledelsen:	Jan Marcus Sverre
Interne medarbeidere:	Liv Giske (effekt og sikkerhet) Annette Vogt Flatby (effekt og sikkerhet) Gunn Eva Næss (litteratursøk)
Eksterne fagpersoner	Ingrid Nermoen, Overlege i endokrinologi, førsteamanuensis, PhD, Ahus og UiO Tore Julsrud Berg, Overlege i endokrinologi, professor, dr.med., OUS, UiO Stina Therese Sollid, Overlege i endokrinologi, PhD, Vestre Viken HF Siri Carlsen, Seksjonsoverlege i endokrinologi, PhD, Helse Stavanger HF Ragnar Joakimsen, Seksjonsoverlege i endokrinologi, professor, PhD, UNN, UiT

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i notatet.

[navn]
avdelingsdirektør

[Navn]
prosjektleder

Innledning

Oppdrag fra Bestillerforum og forarbeid til den fullstendig metodevurdering om glukosemålinger

Folkehelseinstituttet har blitt bedt av Bestillerforum for nye metoder om å utføre en fullstendig metodevurdering om Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II (ID2023_075). Det ble videre besluttet at oppdraget avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder. Hensikten med dette notatet er, i samarbeid med fageksperter, å foreslå hvilke subgrupper av pasienter med diabetes type 2, som vil kunne ha mest nytte av flash/kontinuerlige glukosemålere samt å skissere et forslag til videre arbeid med en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet og mulige helseøkonomiske vurderinger.

Diabetes type 2

Forekomst og sykdomsbeskrivelse

Diabetes skyldes mangel på insulin og/eller nedsatt insulinvirkning (insulinresistens), og kan deles i flere undertyper. Felles for de alle er økt konsentrasjon av glukose i blodet. Diabetes type 2 er den vanligste formen og utgjør cirka 75-90 prosent av all diabetes (1;2). Forekomsten av sykdommen har økt betydelig de senere år, og det er anslått at cirka 270 000 har diagnosen diabetes i tillegg til cirka 60 000 med udiagnostisert diabetes i Norge i 2020 (2). Forekomsten av diabetes type 2 øker med økende alder, og er høyere i sosioøkonomisk svakere grupper. Enkelte etniske grupper er mer utsatt for å få sykdommen enn andre, særlig personer fra Asia og Afrika (1;2).

Utvikling av diabetes type 2 skyldes både arvelige og miljømessige faktorer. Overvekt, genetisk disposisjon, passiv livsstil og etnisitet regnes som de viktigste risikofaktorene, der overvekt er den viktigste enkeltfaktor (1). Røyking er også blant risikofaktorene (3).

Langtidskomplikasjoner ved dårlig regulert diabetes er hjertekarsykdommer som hjerteinfarkt, slag, sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og nevropatier. Diabetes er en alvorlig sykdom og kan gi økt dødelighet av spesielt hjerteinfarkt og hjerneslag.

Diagnostiske kriterier for diabetes – fra den oppdaterte retningslinjen fra 2023 (1):

Diagnosen diabetes stilles ved:

- HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %), eller
- fastende glukose i plasma $\geq 7,0$ mmol/L, og/eller
- glukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter en glukosebelastningstest

HbA1c bør brukes som primært diagnostikum for diabetes.

Verdi over diagnostisk grense må bekreftes i ny prøve før diagnosen kan stilles. Hvis pasienten har tilfeldig glukose i plasma $\geq 11,1$ mmol/L og symptomer på diabetes, er det ikke behov for ny prøve før diagnosen stilles.

For diagnostikk av svangerskapsdiabetes gjelder egne glukosebaserte kriterier.

Hyper- og hypoglykemi

Når insulinproduksjonen i bukspyttkjertelen er mangelfull eller ikke er høy nok til å kompensere for nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) i lever og skjelettmuskulatur, stiger innholdet av glukose i blodet.

For høy blodglukosekonsentrasjon i blodet omtales som hyperglykemi og forekommer oftest hos pasienter med diabetes type 1, men også hos pasienter med diabetes type 2. Symptomene ved hyperglykemi er ofte uspesifikke, og inkluderer tretthet, slapphet, hyppig vannlatning, tørste, soppinfeksjoner, sår som ikke gror, kvalme og forvirring. Ved insulinmangel ved diabetes kan det oppstå ketoacidose, noe som krever sykehusinnleggelse. Det er flere innleggelser blant pasienter med diabetes type 1 enn type 2, fordi insulinmangel er hyppigere og mer uttalt hos de med diabetes type 1.

Medikamentell diabetesbehandling tar sikte på å senke blodsukkernivået. Bruk av insulin eller sulfonylurea kan føre til at blodsukkernivået blir for lavt, omtalt som hypoglykemi. Pasienter som behandles med både hurtig- og langtidsvirkende insulin er særlig utsatt. Også her er pasienter med diabetes type 2 mindre utsatt enn pasienter med diabetes type 1. Symptomer på hypoglykemi, som kalles «føling», er svetting, skjelving, uro/angst, tørste, kvalme, irritasjon, svimmelhet og forvirring. Ved alvorlig hypoglykemi kan personen miste bevisstheten. Hypoglykemi kan reguleres ved raskt å spise noe søtt slik at blodsukkernivået heves (4).

Behandling av diabetes type 2

I folkehelse rapporten fra FHI (2020) er det rapportert at 32 prosent av pasientene med diabetes type 2 ble behandlet med kun kost og/eller mosjon mens 68 prosent ble behandlet med blodsukkersenkende legemidler (5). For de fleste med diabetes type 2 er insulinbehandling ikke nødvendig, men for en begrenset gruppe pasienter kan insulinbehandling være nødvendig dersom blodsukkeret er veldig høyt eller dersom medisiner og andre tiltak ikke har ønsket effekt eller er kontraindisert (6). Insulinbehandlingen kan kategoriseres i to hovedgrupper som må injiseres; enten som langtidsvirkende eller som hurtigvirkende insulinanaloger. For de fleste er

langtidsvirkende insulinbehandling nok, og den tas vanligvis én til to ganger i døgnet. For enkelte andre kan det i tillegg være nødvendig å bruke hurtigvirkende insulin som settes til måltidene (6).

Hvilke pasientgrupper kan være aktuelle for kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes type 2?

På grunn av den store gruppen med pasienter med diabetes type 2 og kostnader knyttet til bruken av kontinuerlig glukosemålingsapparater er det behov for å identifisere subgrupper av pasienter med diabetes type 2 som behandles med insulin og som vil kunne ha særlig nytte av denne type vevsglukosemålere. Egenmåling av glukosenivå er mest aktuelt for pasienter som tar insulin, men kan også gi økt trygghet og innsikt i sykdommen hos de som ikke bruker insulin (1).

Gruppeunntak inntil metodevurderingen er ferdigstilt

Interregionalt fagdirektørmøte besluttet 19.06.2023 (sak 136-2023) følgende gruppeunntak for diabetes type 2: Kontinuerlig glukosemåler (CGM) kan tildeles pasienter med diabetes type 2 i følgende tilfeller:

1. Når pasienten har insulinkrevende diabetes som til tross for langvarig oppfølging og mye egeninnsats fortsatt har et svært vanskelig regulerbart blodsukker og samtidig er plaget med gjentatte hypoglykemi episoder. Helsedirektoratets anbefaling om ønsket 2 HbA1c 53 - 64 mmol/mol (7,0 - 8,0 %) skal ikke alene være kriterium for tildeling av CGM-utstyr til denne pasientgruppen.
2. Gravide pasienter med kjent diabetes der man finner medisinsk indikasjon for å bruke en CGM istedenfor det nasjonalt anbefalte bruken av egenmåling av blodsukker. Også kvinner med svangerskapsdiabetes der man finner medisinsk indikasjon for bruk av CGM-utstyr
3. Pasienter med alvorlig kronisk nyresvikt og mange-injeksjonsbehandling med insulin har forhøyet risiko for hypoglykemi på grunn av manglende glukose produksjon i nyrene og kan vurderes etter noe mer liberal indikasjon.

Tildeling av CGM til pasienter med diabetes type 2 skal godkjennes i etablert faggruppe eller av fagdirektør i ansvarlig helseforetak. På vegne av fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Beskrivelse av teknologien, måling av glukose

Når vi spiser, frigjøres glukose i blodbanen. Deretter sprer glukosen seg videre i interstitiell væske (væsken som fyller mellomrommene mellom celler) hvor den blir absorbert av celler for energi. Personer som bruker insulin, bør ha oversikt over egne glukosenivåer i ulike situasjoner for å ta riktig mengde insulin. Egenmåling av glukosekonsentrasjon kan gjøres på flere måter.

Kapillær blodglukosemåling

Tradisjonell glukosemåling gjøres med fingerstikk og måling av glukosekonsentrasjon i blodet. En engangs nål (lansett) benyttes til å stikke hull i huden på fingeren og en bloddråpe fanges opp med en teststrimmel som analyseres i tilhørende apparat. Dette kan oppleves som litt smertefullt for mange. Hvor ofte en slik test må gjøres avhenger blant annet av hvor mye glukosenivåene varierer i løpet av døgnet og hvor godt man kjenner eget mønster hos seg selv. For pasienter med diabetes som bruker insulin er det vanlig å måle morgen og kveld og eventuelt til måltider (6).

Kontinuerlig vevs glukosemåling (CGM)

Ved CGM festes et lite apparat på overarmen eller magen (hos voksne) med en applikator. Apparatet, som er på størrelse med en mynt, måler konsentrasjonen av glukose i interstitiell væske i underhudsvevet ved hjelp av en sensor som penetrerer huden. Denne sensoren er belagt med et enzym, glukoseoksidase, som påskynder oksidasjonen av glukose samtidig som det dannes hydrogenperoksid. Ved dannelsen av hydrogenperoksid genereres en elektrisk strøm som er proporsjonal med konsentrasjonen av glukose i væsken. Det elektriske signalet konverteres deretter til glukoseverdien og sendes til en mottaker, for eksempel en smarttelefon eller medfølgende mottaker, via bluetooth. Informasjonen blir tilgjengelig for bruker ved hjelp av tilhørende programvare. Apparatet gjør ofte avlesninger hvert 1-5. minutt som sendes øyeblikkelig til mottakeren. Brukeren vil blant annet ha tilgang til nåværende glukosenivå samt tidligere trender og informasjon om hvorvidt glukosenivået er på vei opp eller ned. Etter et måltid vil konsentrasjonen av glukose først øke i blodet, så i interstitiell væske. Siden CGM måler glukosekonsentrasjon i interstitiell væske og ikke i blodet, vil samtidig måling med CGM og kapillært ikke nødvendigvis gi helt likt resultat. Dette gjelder i alle situasjoner der blodsukker endrer seg raskt. Kapillær glukose brukes som gullstandard da den reflekterer glukosenivå i blodsirkulasjonen.

CGM går for å være mindre smertefullt enn fingerstikk og kan gi glukosemålinger når fingerstikk ikke er praktisk mulig, for eksempel mens man sover og trener. Direkte etter å ha satt på ny sensor, må man imidlertid vente 60 min før man begynner å få målinger og de første målingene kan være mindre presise. Sensoren er forbruksvare og må byttes etter 10-14 dager eller tidligere om de faller av for eksempel ved av-/påkledning eller om man skumper borti den. Selv om man benytter CGM må man fremdeles måle blodglukose dersom man mistenker at avlesningene ikke stemmer. CGM-apparater tåler trykk dårlig og kan gi uriktige, falsk-lave verdier om man for eksempel ligger på det.

Flash glukosemåling (FGM)

Ved flash glukosemåling (FGM) setter man også et lite apparat på huden som har en sensor i interstitiell væske under huden. Denne utfører regelmessige målinger som lagres i apparatet i inntil 8 timer. Informasjonen overføres til mottakeren ved hjelp av NFC-teknologi som innebærer at man må skanne sensoren med mottakeren (enten medfølgende enhet eller smarttelefon) når man ønsker å lese av glukoseverdier. Dersom man gjør dette minimum hver 8. time, vil man få en uavbrutt oversikt over tidligere glukoseutvikling.

CGM og FGM gjør det mulig for pårørende å følge med på glukoseverdiene uten å være fysisk til stede. Det er også mulig å få alarmer når glukoseverdiene er kritisk høye eller lave med begge typer produkt så lenge mottakeren er innenfor rekkevidde.

Mål og problemstilling

Bestillerforum for nye metoder ga FHI 19/6-2023 i oppgave å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder lyder:

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

Dette notatet er utarbeidet i samarbeid med kliniske fageksperter og har som hovedformål å utgjøre et grunnlag for en avgrensning for den fullstendige metodevurderingen: «Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II. Behandling av diabetes type II» Følgende spørsmål søkes avklart:

1. Beskrive hvilke pasientgrupper som kan være relevante for flash/kontinuerlig glukosemåling i Norge.
2. Forslag til PICO for oppsummering av effekt og sikkerhet for flash/kontinuerlig vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling
3. Oppsummere nyere relevante publikasjoner og metodevurderinger som omhandler problemstillingene om bruk av flash/kontinuerlig glukosemåling ved diabetes type 2.
4. Oppsummere tidligere helseøkonomiske studier
5. Skissere mulige tilnærminger til beregninger av budsjettmessige virkninger ved en eventuell innføring av metoden i Norge
6. Organisatoriske konsekvenser som bør belyses i en fullstendig metodevurdering:
 - a. Ansvar for opplæring/oppfølging av de aktuelle pasientgruppene
 - b. Finansieringsansvar
7. Pasientpreferanser – ettersom vi ikke har med pasientrepresentanter i dette notatet, har vi ikke utredet spørsmålet. Pasientrepresentanter inkluderes i metodevurdering

Fageksperter

Før oppstart av prosjektet var fageksperter oppnevnt av Nye metoder med spesialitet innen endokrinologi og diabetesmedisin rekruttert som eksterne medarbeidere. To personer med diagnosen diabetes type 2 var rekruttert fra Diabetesforbundet. I forarbeidet med dette notatet deltok fagekspertene siden vi kun skulle sette foreløpige rammer for videre arbeid. I det videre arbeidet er det ønskelig i tillegg å inkludere fagpersoner med klinisk bakgrunn fra primærhelsetjenesten med erfaring på feltet.

Fagekspertenes oppgaver i dette notatet har vært å bidra med utfyllende informasjon om pasientgrupper som kan være relevante for tiltakene CGM og FGM, klinisk praksis (opplæring i glukosemåling og oppfølging), utforming av mulige inklusjonskriteriene i PICO på bakgrunn av problemstillingen(e).

Fagekspertene vil videre delta som medarbeidere i den fullstendige metodevurderingen som starter opp i 2024.

Resultater inkludert metode

1. Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av vevsglukosemåling i Norge

Metode

Vi søkte i retningslinjer fra land vi vanligvis sammenlikner oss med, (Sverige, Danmark, Australia, Storbritannia og Canada, Belgia) for å finne eksempler på pasientpopulasjoner som kunne ha nytte av eller være aktuelle for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere.

Den 01.11.2023 hadde vi et møte med fageksperter fra de fire regionale helseforetakene for å komme frem til aktuelle pasientpopulasjoner som utfra litteratur og klinisk erfaring kunne ha nytte av flash/kontinuerlige glukosemålere. Pasientpopulasjonene beskrevet i NICE- retningslinjen (2022) ble vurdert til ikke å være like relevante for norske forhold siden helsesystemene er organisert forskjellig. I Nasjonal veileder i endokrinologi, Insulinpumper, CGM og forbruksmaterieell, <https://metodebok.no/endokrinologi> publisert 20.08.2023 hadde ekspertgruppen kommet frem til aktuelle pasientpopulasjoner relevante for norske forhold (7). I tillegg bestemte vi på møtet at også kortvarig bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere kunne være aktuelt.

Resultater

Typiske indikasjoner for utlån av flash/kontinuerlig glukosemåling via Behandlingshjelpemidler (tidsavgrenset eller varig) kan være (7):

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2 kan vurderes (dette kom frem i møtet 01.11.23)

Sammenfatning: Fagekspertene foreslår at indikasjonene for bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere er de samme som beskrevet ovenfor og i veilederen. Det kan være behov for å oppdatere søket i veilederen etter nyere studier publisert etter siste søkedato.

2. Effekt og sikkerhet av vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling

I møtet med fageeksperter ble det foreslått å undersøke effekt og sikkerhet av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk hos pasienter med diabetes type 2 som bruker insulin. Utfallsmål var omtrent som i NICE-retningslinjen publisert i 2022. I tillegg til å søke etter RCT-er og systematiske oversikter kan det være relevant også å søke etter registerstudier og ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe publisert siste fem år. Hensikten ville være å få en oppfølgingstid på minst seks måneder eller mer (samt å undersøke real-world data).

En nærmere beskrivelse av den systematiske oversikten og PICO i retningslinjen fra NICE (2022) er gitt i avsnittet/kapittelet nedenfor i punkt 3.

Følgende inklusjonskriterier og PICO foreslås, men må utarbeides videre i samarbeid med fageeksperter og brukere:

Populasjon	Personer med diabetes type II over 18 år som bruker insulin
Intervensjon, tiltak	• Glukosemåling ved hjelp av kontinuerlig glukosemåling (CGM) • Glukosemåling ved hjelp av Flash glukosemåling (FGM)
Sammenligning	Blodglukosemåling ved hjelp av fingerstikk
Utfall	• HbA1c • Tid innenfor glukosemålområdet ◦ Tid over glukosemålområdet ◦ Tid under glukosemålområdet • Hypoglykemi ◦ Alvorlig hypoglykemi ◦ Nattlig hypoglykemi • Glykemisk variasjon • Livskvalitet og mental helse utfall • Dødelighet • Uønskede hendelser
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og systematiske oversikter. Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe – helst real world data som i registre - med oppfølging på ett år eller mer
Publikasjonsår	For RCT og SR - fra siste oppdaterte søk

	For ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe (register): siste fem år
Land/Kontekst	Ingen begrensning
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk
Annet	-

Ad studiedesign: For observasjonsstudier med kontrollgruppe: i det videre arbeidet kan det vurderes begrensninger - for eksempel studiestørrelse, varighet (over ett år) og om registerstudier skal inkluderes.

Dersom det er mulig og relevant kan det eventuelt gjøres subgruppeanalyser / hente inn studier som omhandler subpopulasjonene beskrevet nedenfor. Studiedesign må begrenses og bestemmes.

Populasjoner

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2

3. Oppsummering av nylig publiserte retningslinjer, metodevurderinger og systematiske oversikter

Nedenfor er korte beskrivelser av de mest relevante publikasjonene:

Diabetes retningslinje, Helsedirektoratet, 2023 (1):

I de nylig oppdaterte retningslinjene fra Helsedirektoratet er det gitt anbefalinger om bruk av CGM for diabetes type 1, men ikke type 2. Følgende anbefalinger for diabetes type 1 er gitt (1) (side 121):

Personer med diabetes type 1 bør vurderes for bruk av kontinuerlig vevsglukosemåler (continuous glucose monitoring, CGM), både ved mangeinjeksjonsbehandling og pumpebehandling. Dagens anbefalte CGM har god nøyaktighet og er for de fleste lette å bruke. De gir et mer komplett bilde av blodglukoseprofil over tid enn fingerstikk og gjør det lettere å ta fornuftige behandlingsvalg.

Følgende pasientgrupper kan eksempelvis ha særlig nytte av og behov for CGM:

- personer med sterkt svingende blodsukker og alvorlige hypoglykemier, særlig nattlige

- personer med nedsatt evne til å kjenne følinger
- visse utsatte yrkesgrupper der faren for hypoglykemi og følinger kan få store konsekvenser
- gravide med diabetes type 1
- personer som bor alene
- personer som opplever blodsukkersvingninger og hypoglykemier i forbindelse med fysisk aktivitet

Personer som har hatt én eller flere alvorlige hypoglykemiske episoder og som har vist at bruk av CGM i betydelig grad reduserer risikoen for alvorlige hypoglykemier, kan dispensasjon for å beholde førerkortet forutsette bruk av CGM.

Ellers vises det til «Nasjonal veileder i endokrinologi, Insulinpumper, CGM og forbruksmateriell, <https://metodebok.no/endokrinologi>» som vi har referert til i svar på problemstilling 1: Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere i Norge

NICE- retningslinjen 2022 (8): Type 2 diabetes in adults: management

Pasienter med diabetes type 2 som kan ha mest nytte av vevsglukosemålere:

Anbefalingene i NICE 2022 er basert på evidens og komiteens kliniske erfaring.

Anbefalingene lyder:

Voksne med diabetes type 2 med multiple daglige injeksjoner av insulin dersom noe av det følgende gjelder:

- De har tilbakevendende eller alvorlig hypoglykemi
- Nedsatt evne til å kjenne symptomer på lavt blodsukker (Impaired hypoglycemia awareness)
- De har tilstand eller funksjonshemming (inkludert lærevansker eller kognitiv svikt) som betyr at de ikke selv kan overvåke blodsukkeret ved kapillær blodsukkerovervåking, men kan bruke en isCGM (flash)-enhet (eller få den skannet for dem)
- De som ellers anbefales å måle seg selv minst 8 ganger daglig.
- Gravide har egne anbefalinger

Med tilbakevendende hypoglykemi menes: "Frequent events of hypoglycaemia that occur each week or month and have an impact on quality of life. Hyppige hendelser med glykemi som opptrer hver uke eller måned og har innvirkning på livskvaliteten

Med alvorlig hypoglykemi menes: "Episodes of hypoglycaemia that require assistance from another person to treat. Episoder med hypoglykemi der det kreves assistanse fra en annen person for å behandle hypoglykemien

Disse subgruppene ble diskutert med fagekspertene den 01.11.23, og vi kom frem til at de ikke var like relevante for norske forhold.

Effekt og sikkerhet

Rapporten og retningslinjen fra NICE publisert 2022 er en oppdatering av den tidligere retningslinjen fra 2015 (8). Det oppdaterte litteratursøket er utført i mai 2021. NICE-retningslinjen 2022 inneholder en systematisk oversikt med inklusjonskriterier som dekker problemstillingene i oppdraget fra Bestillerforum «Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II. Behandling av diabetes type II».

Inklusjonskriteriene i NICE-retningslinjen er bredere og omfatter hele populasjonen med diabetes type 2 samt at sammenlikningene gjøres mellom alle de tre intervensjonene: kontinuerlig glukosemålere, flash glukosemålere og blodglukosemåling med fingerstikk.

Søket i NICE- retningslinjen fra mai 2021 er kvalitetssikret av vår forskningsbibliotekar (GEN), og metodisk kvalitet av den systematiske oversikten er vurdert av AVF og LG ved hjelp av verktøyet AMSTAR 2 (vedlegg 1). Kvaliteten ble vurdert til å være høy til middels. Søket i NICE-retningslinjen omfattet RCT-er og systematiske oversikter, og relevante primærstudier fra disse ble inkludert. Forfatterne vurderte at søk etter ikke-randomiserte studier (observasjonsstudier?) ikke ville tilføye noe nytt. I syv studier brukte populasjonen insulin, i fire studier var populasjonen blandet dvs. disse studiene hadde inkludert pasienter som både brukte og ikke brukte insulin og i to studier brukte pasientene ikke insulin.

4. Oppsummering av tidligere helseøkonomiske analyser

Vi har gjort et scoping søk etter tidligere økonomiske evalueringer av flash og kontinuerlig glukosemåling brukt hos pasienter med type 2 diabetes som vi anser som relevante for Norge. Det er imidlertid viktig å understreke at økonomiske vurderinger av sterkt kontekstavhengige og er derfor eventuell overførbarhet av resultater og konklusjoner til norske forhold forbundet med høy usikkerhet.

Vi har valgt tre kostnadsnytte analyser (cost-utility analysis, CUA) og en kostnadsanalyse for omtale i dette notatet. Blant de kostnadsnytte analysene 2 var fra Storbritannia (8;9) og én var fra Sverige (10). Pasientpopulasjoner i disse tre CUA var pasienter med diabetes type 2 behandlet med insulin. Alle 3analysene var basert på en validert og kommersiell tilgjengelig Core Diabetes Model (CDM) utviklet av IQVIA (11) og koblet denne med effekt data fra ulike kilder samt lokale kostnad data. Samtlige analysene fant at flash eller kontinuerlig glukosemålere var forbundet helsegevinst i form av mellom 0,4 og 0,7 kvalitetsjusterte leveår (QALY) vunnet og med høyere kostnader enn blodglukose måling med fingerstikk metode. Konklusjoner om kostnadseffektiviteten var avhengig av den inkrementelle kostanden per QALY vunnet og landets betalingsvillighet. I tabell 1 nedenfor presenterer vi karakteristika og hovedresultater til de tre kostandsnytteanalysene.

Tabell 1. Tidligere konstandseffektivitetsanalyser

	Jendle et al. 2021 (10)	NICE guideline – economic model	Isitt et al. October 2022 (9)
--	----------------------------	------------------------------------	----------------------------------

		report March 2022 (8)	
Kontekst	Sverige	Storbritannia	Storbritannia
Populasjon	Diabetes type 2 som får insulinbehandling og: 1) HbA1c på 8–9% 2) HbA1c på 9–12%	Diabetes type 2 som får insulinbehandling	Diabetes type 2 som får insulinbehandling
Intervensjon	FreeStyle Libre Flash Continuous Glucose Monitoring System (FSL)	1) Real-time Continuous glucose monitoring (rt-CGM) 2) Flash glucose monitoring (isCGM)	Real-time Continuous glucose monitoring (rt-CGM)
Komparator	SMBG	SMBG	SMBG
Metode	IQVIA Core Diabetes model v9.5 med data fra en svensk registerstudie	IQVIA Core Diabetes model v9.5 med data fra NICE oppsummering om klinisk effekt	IQVIA Core Diabetes model med data fra en US-basert retrospektiv studie om insulinbehandlede pasienter
Kostnader for intervensjonen	SEK 11 220	rt CGM: GBP 2 000 isCGM: GBP 910	GBP 1 250
Kostnader for SMBG	SEK 5 260	GBP 437	GBP 402
Resultater: helsegevinst	1) HbA1c på 8–9%: +0,5 QALY 2) HbA1c på 9–12%: +0,57 QALY	1) rt-CGM: + 0,393 QALY 2) isCGM: + 0,464 QALY	+0,731 QALY
Resultater: Inkrementelle kostnader	1) HbA1c på 8–9%: SEK 109 958 2) HbA1c på 9–12%: SEK 82 171	1) rt-CGM: GBP 18 010 2) isCGM: GBP 5 589	GBP 2 694
Resultater: ICER	1) HbA1c på 8–9%: 219,127 SEK/QALY 2) HbA1c på 9–12%: 144,412 SEK/QALY	1) rt-CGM: 45 791 GBP/QALY 2) isCGM: 12 042 GBP/QALY	3 684 GBP/QALY

Konklusjon	Med en antakelse om betalingsvillighet på SEK 300 000, flash glukosemåler er sannsynligvis kostnadseffektiv i pasienter med type 2 diabetes behandlet med insulin	rtCGM er ikke kostnadseffektiv (selv med betalingsvillighet på GBP 30 000) isCGM er kostnadseffektiv (selv med betalingsvillighet på GBP 20 000)	rtCGM er mest sannsynnlig kostnadseffektiv for pasienter med type 2 diabetes behandlet med insulin
-------------------	---	--	--

I tillegg til de tre CUA, har vi også funnet en kostnadsanalyse som estimerer totale kostnader ved å tilby Flash glukosemåling til personer med alvorlig diabetes type 2 i Norge utført av Copenhagen Economics på oppdrag fra Abbott Norge i oktober 2020 (12). Ved beregning av antall aktuelle personer som kunne ha nytte av flash glukosemålere, tok forfatterne utgangspunkt i at blant 216 000 personer med diabetes type 2 bruker 18% insulin. Blant disse vil ca. 17 600 (45%) bruke insulin flere ganger daglig. Det er antatt at ca. 60% av disse vil takke ja til et tilbud om glukosemålere. Det utgjør totalt ca. 10 600 personer med diabetes type 2 som vil benytte seg av glukosemålere. Kostandene forbundet med innkjøp av flash glukosemålere til denne gruppen estimeres til 141 millioner kroner. Det er antatt videre at reduksjon i kjøp av utstyr til fingerstikkmetoden er 87 millioner og besparelser forbundet med reduksjon i antall komplikasjoner som hypoglykemi og ketoacidose er 34 millioner. Basert på dette konkluderer Copenhagen Economics at den totale inkrementelle kostanden til å tilby 10 600 norske pasienter flash glukosemålere summerer seg til 20 millioner kroner i året (12).

5. Direkte merkostnader ved en eventuell innføring av metoden i Norge

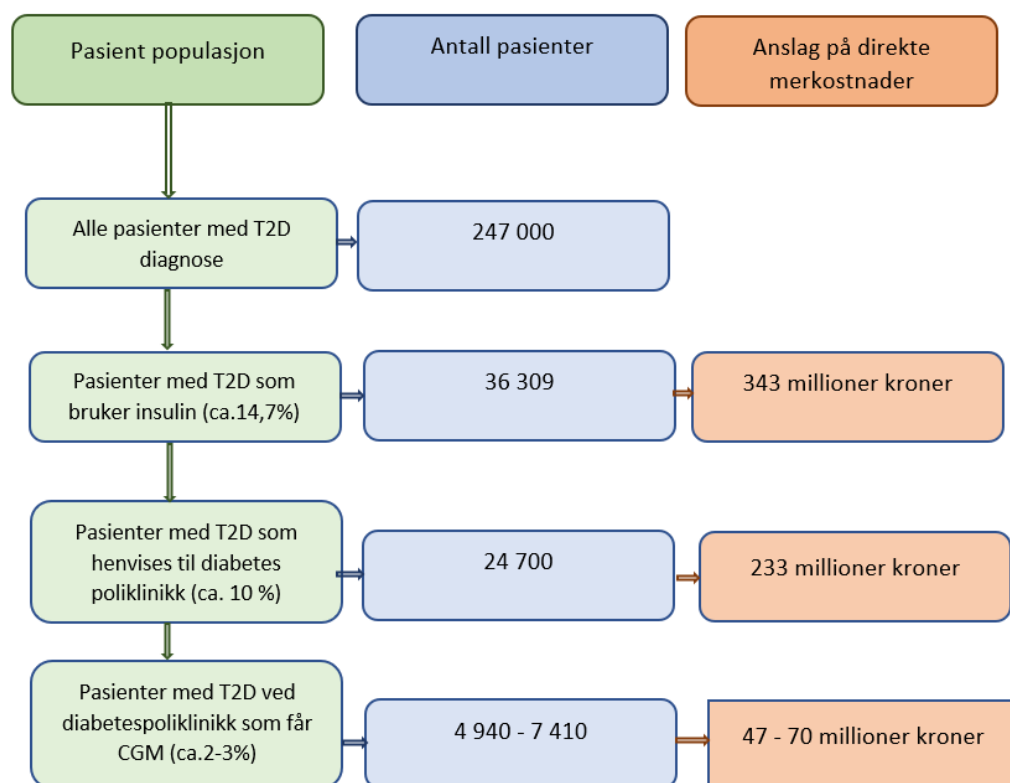
Kostnader

Vi har estimert kostnader forbundet med kapillær blodglukosemåling til ca. 8 653 norske kroner i året (13). Dette estimatet er basert på en antakelse om at pasienter med diabetes type 2 som bruker insulin gjør gjennomsnittlig fire fingerstikk daglig. Anslaget omfatter utgifter knyttet til test strimler lansetter, blodprøvetaker og et blodsukkerapparat.

Vi har mottatt informasjon fra Sykehusinnkjøp om kontinuerlig glukosemåling systemer som deles ut i dag til aktuelle pasienter gjennom spesialisthelsetjenesten. Gjennomsnittlige kostnader forbundet med bruk av disse systemene er 18 100 kroner i året (14). Dette estimatet er basert på antakelser om gjennomsnittlig bruk og inkluderer ikke opplæring eller oppfølging samt situasjoner når måleapparat må byttes ut tidligere enn etter to uker. Kostandene til ytterlige blodglukosemåling med tradisjonell metode er ikke inkludert i dette estimatet, selv om i praksis behov for å validere resultatene er til stede for noen pasienter.

Pasientgrunnlaget

En mulig tilnærming for å anslå antall pasienter relevante for intervensjonen er å ta utgangspunkt i 247 000 pasienter diagnostisert med diabetes type 2 i Norge (3). Som nevnt ovenfor, vil insulinbehandling ikke være nødvendig for alle de fleste pasientene. En norsk studie av Bakke og kollegaer fra 2017 (5), basert på data fra 2005 –2014 viste at omtrent 14,7 % av pasienter med diabetes type 2 ble behandlet med insulin. Hvor mange av disse pasientene vil ha nytte av flash og kontinuerlig glukosemåling er uklart. Våre kliniske fagekspertene som jobber ved diabetes poliklinikk ved norske sykehus, behandler pasienter med type 2 diabetes med vanskelig kontrollerbar sykdom til tross for behandling i primærhelsetjenesten. Denne subpopulasjonen estimeres av fagekspertene til omtrent 10% av alle pasienter med diabetes type 2. Blant disse benytter, ifølge tall fra 2022 fra Norsk Diabetesregister for voksne, ca. 20-30% CGM, som utgjør 2-3% av alle pasienter (15). Vi har gjort en grov stipulasjon av direkte årlige kostnader for helsetjenesten ved ulike antakelser om antall pasienter og presenter resultatene i figur 1. nedenfor.



Figur 1. Anslag på direkte kostnader knyttet til bruk av CGM avhengig av størrelsen på populasjon

Disse er grove estimatene og bør vurderes forsiktig.

En analyse av budsjettkonsekvenser over en femårsperiode som del av metodevurderingen vil ha som målsetting å gjennomføre en mer pålitelig beregning av aktuelt pasientgrunnlaget samt merkostnader ved å åpne for Flash /CGM glukosemåling i aktuelle populasjoner.

6. Organisatoriske aspekter ved en eventuell innføring av metoden i Norge

Organisatoriske konsekvenser vil belyses i metodevurderingen:

Aktuelle tema:

- a. Ansvar for opplæring/oppfølging av de aktuelle pasientgruppene
- b. Behandlingsansvar for pasienter med type 2 diabetes som behandles med insulin? (eventuelt for subgrupper av pasienter med komplisert diabetes?)
- c. Finansieringsansvar for CGM til bruk av pasienter med type 2 diabetes

7. Pasientinvolvering i metodevurderingen

Det er avklart at representanter fra Diabetesforeningen vil involveres i det videre arbeidet med metodevurderingen, både med hensyn til innspill til utforming prosjektplan og den endelige rapporten.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Diabetes, Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
2. Stene LC, Ruiz PLD, Åsvold BO, Bjarkø VV, Sørgerd EP, Njølstad I, et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskrift Den norske legeforening, 2020.
3. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten 2020. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/nye-tall-om-hvor-mange-som-har-diabetes-i-norge/>
4. NHI.no. Lavt blodsukker, hypoglykemi, ved diabetes mellitus. 2023. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-type-1/lavt-blodsukker-hypoglykemi-ved-diabetes/>
5. Bakke A, Cooper JG, Thue G, Skeie S, Carlsen S, Dalen I, et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000459. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000459
6. Diabetesforbundet. Behandling med insulin. 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/diabetes-type-2/behandling/insulinbehandling-og-type-2/#section2>
7. Norsk Endokrinologisk Forening (NEF). Nasjonal veileder i endokrinologi: Insulinpumper, CGM og forbruksmateriell. 2023. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/endokrinologi>
8. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published 2 December 2015. Last Updated: 29 June 2022. 2022.
9. Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, et al. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. Diabetes Ther 2022;13(11-12):1875-90. DOI: 10.1007/s13300-022-01324-x
10. Jendle J, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost-Effectiveness of the FreeStyle Libre(®) System Versus Blood Glucose Self-Monitoring in Individuals with Type 2 Diabetes on Insulin Treatment in Sweden. Diabetes Ther 2021;12(12):3137-52. DOI: 10.1007/s13300-021-01172-1
11. IQVIA. IQVIA Incorporated. Core Diabetes Model.[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=News>
12. Jervelund C, Kilsdal L. Flash glukosemåling. Totalkostnaden ved å tilby Flash Glukosemåling til personer med alvorlig diabetes type 2 i Norge. Copenhagen Economics på vegne av Abbott Norge. 2020. Tilgjengelig fra: https://copenhageneconomics.com/wp-content/uploads/2021/12/copenhagen-economics_flash-glukosemaaling-i-norge.pdf
13. Helfo. Produkt- og prisliste Medisinsk forbruksmateriel ved diabetes. 2023.

14. Sykehusinnkjøp. Personnlige kommunikasjoner med Sykehusinnkjøp, divisjon nasjonale tjenester. 2023.
15. Noklus. Norsk diabetesregister for voksne. Diabetes type 2, Årsrapport 2022 med plan for forbedringstiltak. 2023. Tilgjengelig fra:
https://www.noklus.no/media/ml3bzzqac/type-2_%C3%A5rsrapport-norsk-diabetesregister-for-voksne-2022.pdf

Vedlegg

Vedlegg 1: Metodisk kvalitet NICE-retningslinjen 2022

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

☒ Population

☒ Intervention

☒ Comparator group

☒ Outcome

Optional (recommended)

☒ Timeframe for follow-up

☒ Yes

☐ No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

☒ review question(s)

☒ a search strategy

☒ inclusion/exclusion criteria

☒ a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

☒ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and

☒ a plan for investigating causes of heterogeneity

☒ justification for any deviations from the protocol

☒ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

☒ Explanation for including only RCTs

☒ OR Explanation for including only NRSI

☐ OR Explanation for including both RCTs and NRSI

☒ Yes

☐ No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)

☐ provided key word and/or search strategy

☐ justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies

☐ searched trial/study registries

☐ included/consulted content experts in the field

☐ where relevant, searched for grey literature

☐ conducted search within 24 months of completion of the review

☒ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include

☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

☒ Yes

☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies

☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

☐ Yes

☒ No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

☒ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

☐ described populations

☐ described interventions

- ☐ described comparators
- ☐ described outcomes
- ☐ described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- ☐ described population in detail
- ☐ described intervention in detail (including doses where relevant)
- ☐ described comparator in detail (including doses where relevant)
- ☐ described study's setting
- ☐ timeframe for follow-up

☒ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- ☐ unconcealed allocation, and
- ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- ☐ allocation sequence that was not truly random, and
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☒ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

☐ Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- ☐ from confounding, and
- ☐ from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☐ Yes

☐ Partial Yes

☐ No

☒ Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

☒ Yes

☐ No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis

☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.

☐ AND investigated the causes of any heterogeneity

☒ Yes

☐ No

☐ No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis

☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present

☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available

☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

☐ Yes

☐ No

☒ No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

☐ included only low risk of bias RCTs

☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

☐ Yes

☐ No

☐ No meta-analysis conducted

Kommentar: Sier de gjør det. De har analyser for ulike RoB – men tar de det videre til konklusjonen for resultatene? Vi tror ikke – og her spriker våre konklusjoner

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

☐ included only low risk of bias RCTs

☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

☐ Yes

☒ No

Kommentar: Gjør analysene men vektlegger ikke tilstrekkelig etter vår mening

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any

heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

☒ There was no significant heterogeneity in the results

x OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

☒ Yes

☐ No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

☒ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

☐ Yes

☐ No

☐ No meta-analysis conducted

Trodde de gjorde det?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding

they received for conducting the review?

For Yes:

☒ The authors reported no competing interests OR

☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☒ Yes

☐ No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Vedlegg 2: Inklusjonskriterier, PICO, i NICE-retningslinjen 2022

Populasjon	Personer med diabetes type II over 18 år
Intervensjon, tiltak	• Glukosemåling ved hjelp av kontinuerlig glukosemåling (CGM) • Glukosemåling ved hjelp av Flash glukosemåling (FGM) • Glukosemåling ved hjelp av fingerstikk
Sammenligning	De tre intervensjonene sammenliknes med hverandre
Utfall	Primære utfallsmål Alle utfallsmål blir sortert som følger: inntil 3 mnd, inntil 6 mnd, inntil 12 mnd, mer enn 12 mnd. • HbA1c (dikotomt eller kontinuerlig utfall, avhengig av hvordan det er rapportert) • Tid innenfor glukosemålområdet

	○ Tid over glukosemåloområdet ○ Tid under glukosemåloområdet • Hypoglykemi (dikotomt eller kontinuerlig utfall, avhengig av hvordan det er rapportert) inkludert ○ Alvorlig hypoglykemi ○ Nattlig hypoglykemi • Glykemisk variasjon? (glycaemic variability) • Dødelighet • Diabetisk ketoacidose (DKA) • % av data funnet? (% of data captured) Sekundære utfallsmål • Andre uønskede hendelser (dikotome) begrenset til: ○ Diabetesrelatert sykehusinnleggelse ○ Funksjonsfeil hos CGM-monitor ○ Hyperosmolært hyperglykemisk syndrom ○ Alvorlige uønskede hendelser • Mental helse-utfall ○ Diabetesstress (diabetes distress) inkludert frykt for hypoglykemi og utbrenthet (diabetes burnout) ○ Diabetesrelatert depresjon ○ Kroppsbilde-problematikk (body image issues) relatert til CGM-bruk ○ Spiseforstyrrelser på grunn av diabetes • Bevissthet om hypoglykemi • Etterlevelse (dikotom) Livskvalitet (kontinuerlig) – målt med validerte verktøy (eks. Short Form 12 (SF-12), Glucose Monitoring System Satisfaction Survey (GMSS), BG Monitoring System Rating Questionnaire (BGMSRQ), Hypoglycaemia Fear Survey- II (HFS-II))
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og systematiske oversikter.
Publikasjonsår	Oppdatering av søket i publikasjonen fra 2015
Land/Kontekst	-
Språk	Engelsk
Annet	-

Saksnummer: 192-23

Eventuelt