

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Digitalt møte
- Tidspunkt:** **Mandag 12. desember kl. 14:00-15:30**
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved
- Kopi:** Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 202-22	Protokoll fra møte 21. november 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 203-22	Forslag: ID2022_134 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne. Revurdering av ID2020_081.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 204-22	Forslag: ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 205-22	Metodevarsel: ID2022_138 Topikal oksygenterapi til behandling av kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår (eks. på produkt Natrox® Oxygen Therapy).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 206-22	Metodevarsel: ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 207-22	Metodevarsel: ID2022_140 Håndholdt EKG for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne (eks. på produkt KardiaMobile)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 208-22	Metodevarsel: ID2022_142 Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis	<i>Til drøfting.</i>
Sak 209-22	Metodevarsel: ID2022_143 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne pasienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 210-22	Metodevarsel: ID2022_144 Mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 211-22	Metodevarsel: ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 212-22	Metodevarsel: ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 213-22	Metodevarsel: ID2022_147 Glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 214-22	Metodevarsel: ID2022_148 Niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 215-22	Metodevarsel: ID2022_149 Futibatinib til tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 216-22	Oppdrag: ID2022_056 Oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Sekretariatet for nye metoder og Sykehusinnkjøp HF.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 217-22	Oppdrag: ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling	<i>Til orientering.</i>

NYE METODER

	av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Deling av oppdrag. Notat fra Sekretariatet for nye metoder.	
Sak 218-22	Oppdrag: ID2017_038, ID2022_072, ID2021_083, ID2021_056 og ID2021_071. Søknader om markedsførings-tillatelse trukket. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 219-22	Oppdrag: ID2017_117 Rovalpituzumab tesirine til vedlikeholdsbehandling av småcellet lungekreft etter kjemoterapi. Ingen søknad om markedsføringstillatelse foreligger. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 220-22	Oppdrag: ID2020_100 Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Forslag om å avbestille oppdrag. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 221-22	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_113 og ID2021_054. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 222-22	Oppdrag: ID2017_022 Nivolumab (Opdivo) til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 223-22	Referater fra møter i Nye metoders referansegrupper 11.11.2022. Notat fra Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 224-22	Samarbeid mellom de regionale helseforetakene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder – intensjonsavtale og rutine. Notat fra Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 225-22	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 226-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

21.11.2022

man 21 november 2022, 14:00 - 15:15

Deltakere

Björn Gustafsson, Björn Egil Vikse, Jan Frich, Geir Tollåli, Hege Wang, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Elisabeth Bryn, Hilde Røshol, Ole Tjomsland, Marianne Saugestad, Hanne Husom Haukland, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Eva Godske Friberg, Asbjørn Mack, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Michael Vester, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Orthagen

Møteprotokoll

Sak 188-22 Protokoll fra møte 18. oktober 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 18.10.2022 ble godkjent.

Sak 189-22 Forslag: ID2022_119 Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper glioblastompasienter basert på genomsekvensering og biomarkører. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) til behandling av glioblastom. Firma bør, hvis mulig, levere en separat subgruppeanalyse for bruken av Optune alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper glioblastompasienter basert på genomsekvensering og biomarkører som en del av dokumentasjonspakken til metodevurderingen. Sykehusinnkjøp HF deltar i relevante deler av arbeidet med metodevurderingen og utarbeider tilhørende prisnotat.

Sak 190-22 Metodevarsel: ID2022_135 Ponatinib (Iclusig) til behandling av nylig diagnostisert philadelphiakromosom-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) hos voksne. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) med vurdering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ponatinib (Iclusig) til behandling av nylig diagnostisert philadelphiakromosom - positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 191-22 Metodevarsel: ID2022_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 192-22 Metodevarsel ID2022_137 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIb og IIc. Til drøfting.

Statens legemiddelverk informerer om at aldersutvidelsen for adjuvant melanom stadium III vil bli inkludert i den pågående revurderingen av ID2018_067.

Beslutning

En hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIb og IIc. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 193-22 Oppdrag: ID2021 _102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft. Informasjon om status. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering. Folkehelseinstituttet melder inn en sak på nytt til Bestillerforum dersom revidert dokumentasjonspakke ikke er god nok eller ikke mottatt i løpet av februar 2023.

Sak 194-22 Oppdrag: ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) til Behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. Forslag om endring av løp. Innspill fra firma. Til drøfting

Firma har foreslått løp A. Anbud for denne indikasjonen er per nå ikke etablert, og det gis oppdrag om en forenklet vurdering løp D. Oppdraget er også oppdatert til godkjent indikasjon.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling av alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 195-22 Oppdrag: ID2021_010 Zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi. Endring av løp. Notat fra sekretariatet . Til orientering.

Beslutningsforum for nye metoder har i møte tidligere samme dag, sak 154-2022, besluttet å innføre zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi. (Les hele beslutningen på metodesiden.)

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 196-22 Oppdrag: ID2020_035 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i komb. med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet KLL. Forslag til endring av bestillingsordlyd. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab). En separat subgruppeanalyse for pasienter med umutert IGHV kan leveres som en del av dokumentasjonspakken til oppdraget.

Sak 197-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_070, ID2021_021 og ID2020_085. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 198-22 Rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeid. Informasjon om beslutning i Interregionalt fagdirektørmøte. Notat fra sekretariatet. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 199-22 Metodevarslingsfunksjonen hos Folkehelseinstituttet. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Det er etablert en egen referansegruppe for ikke-legemidler. Et første møte er avholdt, og det planlegges for nytt møte på nyåret. Det skal utvikles en strategi for videreutviklingen av Nye metoder. Referansegruppen(e) skal nå gi råd og innspill til utviklingen av strategien. Folkehelseinstituttet bes om å løfte ulike innspill knyttet til videreutviklingen av metodevarslingsfunksjonen til det pågående arbeidet med strategien.

Bestillerforum for Nye metoder ber om at dialogen med Legeforeningen nå har fokus på prosessen for å innhente forslag om fagekspertiser til metodevurderingsarbeidet fra de fagmedisinske foreningene. Sekretariatet for Nye metoder og sekretariatet for Legeforeningen arbeider med dette nå. Det å innhente forslag om fagekspertiser fra de fagmedisinske foreningene dekkes av intensjonsavtalen som de regionale helseforetakene har inngått med Legeforeningen.

Sak 200-22 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til drøfting.

Sekretariatet for nye metoder informerte om følgende:

- Fagekspertinvolvering. Det pågår arbeid med etablering av en prosess for å innhente forslag om fagekspertiser fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger.
- Oppfølging av rapporten "Raskere saksbehandling av legemidler i Nye metoder". Det etableres nå arbeidsgrupper og relevante aktører blir kontaktet.
- De første møtene med nye referansegrupper er avholdt. Referansegruppene skal starte sitt arbeid med å gi innspill til de regionale helseforetakenes (RHF-enes) strategi for videreutviklingen av Nye metoder.

Brukerrepresentasjonen i referansegruppene

Brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum tok opp brukerrepresentasjonen i de nyetablerte referansegruppene til Nye metoder. Brukerrepresentantene i Bestillerforum henviste til Evalueringen av Nye metoder hvor de mener at det fremgår at RHF-ene burde ha med brukerrepresentasjon i referansegruppene. Det er brukerorganisasjoner i referansegruppene, men det etterlyses i tillegg brukerrepresentanter med reell brukererfaring.

Brukerrepresentantene er med som observatører med talerett i både Bestillerforum og Beslutningsforum. Innspillet vil bli drøftet videre i det pågående arbeidet om økt brukermedvirkning for å se hvordan brukerrepresentantenes ønske kan ivaretas.

Sak 201-22 Eventuelt

Sak 1. Informasjon om lederskap for Bestillerforum for nye metoder.

Helse Midt-Norge RHF fortsetter å ha ledelsen for Bestillerforum for nye metoder til og med mars 2023.

Saksnummer 203-22 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2022_134 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne. Revurdering av ID2020_081. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er: Legemiddelfirma, AbbVie AS
- Foreslår at det gjøres en ny vurdering av metoden. Det er gjort en metodevurdering (se ID2020_081) og Beslutningsforum for nye metoder fattet en beslutning 30.08.2021.
- Forslagsstiller henviser til registerdata som skal vise at upadacitinib har lavere behandlingskostnad enn sekukinumab til behandling av AS-pasienter.
- Det antas at upadacitinib vil være aktuell for totalt ca. 300 AS-pasienter i Norge. Antall pasienter vil i stor grad avhenge av hvor mange pasienter som har prøvd alle behandlingene og har mistet effekt av nåværende behandling i LIS TNF BIO anbudet.
- Forslagsstiller mener ny dokumentasjon antyder at upadacitinib ikke er et mer kostbart alternativ i klinisk praksis sammenlignet med sekukinumab, og en innføring av upadacitinib i AS vil kunne bidra til besparelser for helseforetakene. Upadacitinib (Rinvoq) fortrenger dyrere behandlingsalternativer i LIS TNF BIO anbudet, og påvirker budsjettet i en positiv retning.
- Biologiske legemidler i TNF BIO anbudet 2206a og 2206b for AS i rangert rekkefølge: adalimumab, etanercept, infliximab (infusjon), sekukinumab, certolizumab og golimumab.
- AbbVie har gjenopptatt forhandlingene med Sykehusinnkjøp.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Legemiddelverket har tidligere utført en forenklet metodevurdering av upadacitinib til denne indikasjonen (ID2020_081). Følgende beslutning foreligger fra 30.08.2021:
 1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.
 2. Det er ikke dokumentert fordeler med Rinvoq som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer.
 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.
- I forslaget fra Abbvie er sekukinumab brukt som sammenligningsalternativ. Etter at forslaget ble sendt inn, er JAK-hemmeren tofacitinib besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder (18-10-2022).
- Det foreligger ingen ny klinisk dokumentasjon for upadacitinib til behandling av AS siden Legemiddelverkets metodevurdering fra 2021, og Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for en ny metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra samme firma som også har sent inn forslaget: AbbVie AS
- Firma sender som komplement til forslaget et innspill hvor de har foretatt beregninger for å vise besparelser. Firma har benyttet offentlige priser og skriver at besparelsen derfor også må sammenlignes med de konfidensielle anbudsprisene. I TNF BIO anbudet gis det separate rabatter og priser for de aktuelle virkestoffene.
- Firma ønsker at LIS utarbeider et prisnotat basert på anbudspriser og faktisk dosering av Sekukinumab (som de viser som 150 mg i norsk praksis) sammenlignet med Upadacitinib 15 mg.

NYE METODER

Innspill fra pasientorganisasjon (hele innspillet vedlagt)

- Pasientorganisasjon: Spondyloartrittforbundet Norge (Spafo Norge)
- Bekymret for den lange tiden det tar før nye metoder kan benyttes i spesialisthelsetjenesten. Det finnes ikke én metode som er effektiv for alle spondyloartrittdiagnosene. Selv de med samme underkategori av diagnose opplever ulik effekt, så behandlingen må være individuelt tilpasset.
- Det er svært viktig at nye behandlingsmuligheter blir tilgjengelige for de med inflammatoriske sykdommer i ledd og tarm.
- Denne behandlingen vil være et nytt tilbud til de som har testet annen konvensjonell behandling uten optimal effekt. Medisinen er mer målrettet og virker på andre måter enn de eksisterende bDMARDs. Det er i tillegg en depotmedisin i tablettform, som vil være en stor fordel for de som har problemer med å sette subcutane injeksjoner selv. Det vil også være en stor fordel for de som per i dag har IV-behandling på sykehus i ulike intervaller. Det vil kunne redusere reisetid, sykefravær i forbindelse med behandling og samfunnskostnader.
- Upadacitinib er et godt eksempel på den urettferdige behandlingen denne pasientgruppen utsettes for. Legemiddelet har vært gjennom metodevurdering hos SLV for radiografisk aksial spondyloartritt, men SLV har valgt å ikke be om metodevurdering for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt siden det allerede foreligger en positiv vurdering av effekt for radiografisk aksial spondyloartritt. Siden begge indikasjonene er slått sammen i LIS TNF-BIO anbudet, ser SLV ikke behovet for å gjøre ytterligere metodevurdering for denne indikasjonen. Det betyr at det er en underkategori av pasienter som får et dårligere tilbud enn sine medpasienter, kun fordi diagnosen er stadfestet med MR og ikke tradisjonell røntgen. Dette er en forskjellsbehandling som ikke gir mening, og som straks må opphøre.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

- Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.
- Finansieringsdivisjonen: Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Geir O. Stokke
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AbbVie AS, Postboks 565, 1327 Lysaker
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	geir.stokke@abbvie.com / 913 44 215
Dato for innsending av forslag	30.09.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Ny vurdering av saksnummer ID2020_081 - Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Upadacitinib skal brukes til behandling av AS hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. Upadacitinib er en JAK-hemmer og et nytt alternativ til behandlingen av pasientgruppen, som vil øke de pasientadministrerte behandlingsoalternativene for AS. Upadacitinib (Rinvoq) fortrengr dyrere behandlingsoalternativer i LIS TNF BIO anbudet, og påvirker budsjettet i en positiv retning.

Upadacitinib er godkjent av EMA for AS, inkludert radiografisk og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (se MT- datoer i punkt 16).

Tidligere godkjente indikasjoner med refusjon: Revmatoid artritt (RA) og psoriasisartritt (PsA), begge indikasjonene har samme dosering og samme to års behandlingsokostnad som AS (1,2,3).

Tidligere metodevurdering for AS: Upadacitinib har vært gjennom metodevurdering hos SLV for radiografisk aksial spondyloartritt, SLV har valgt å ikke be om metodevurdering for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt fordi det allerede foreligger en positiv vurdering av effekt for radiografisk aksial spondyloartritt. Siden begge indikasjonene er slått sammen i LIS TNF BIO anbudet, ser man ikke behovet for å gjøre ytterligere metodevurdering for denne indikasjonen.

Tidligere beslutning for AS i Beslutningsforum: Beslutningsforum valgte å ikke innføre upadacitinib til AS 30.08.2021: «Det er ikke dokumentert fordeler med Rinvoq som kan tilsa at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsoalternativer. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør da prisen var for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsoalternativ». Komparator for upadacitinib var sekukinumab 150 mg som er pristaket for AS i LIS TNF BIO anbudet (4).

Administrasjonsform og virkningsmekanisme: Upadacitinib er et pasientadministrert legemiddel i tablettform og administreres oralt. Upadacitinib er en selektiv og reversibel hemmer av Januskinase 1 (JAK1). JAK er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser. JAK-enzymene deles i fire grupper, 1-4 og det er primært JAK1- enzymer som er viktige i inflammasjonsprosessen. Upadacitinib er vist å gi en doseavhengig hemming av Interleukin-6 og Interleukin-7 via hemming av JAK1 (3).

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

Ny informasjon i form av registerdata viser at upadacitinib har lavere behandlingskostnad enn sekukinumab til behandling av AS-pasienter. AbbVie har gjenopptatt forhandlingene med Sykehusinnkjøp, og de er enige i at det bør bestilles et nytt prisnotat fra dem.

Upadacitinib ble ikke godkjent i Beslutningsforum fordi prisen var for høy sammenlignet med Sekukinumab 150 mg, komparator for upadacitinib og pristak for AS. Registerdata fra Sverige viser at de svenske AS-pasientene som ble behandlet med sekukinumab, trenger flertallet av pasientene 300 mg dosering (54%) ifht. de som bare trenger 150 mg dosering (46%) (9). Vi forventer at registerdata i Norge vil vise samme trend. Vi vil sende inn dataene fra Norge via innspillsskjema for Nye metoder, så snart vi har det klart (forventet i starten av Q4 2022). Sekukinumab 300 mg har isolert sett en to års behandlingskostnad som er høyere enn upadacitinib, ifølge rangeringen behandlingene har i LIS TNF BIO anbudet med samme dosering for PsA.

SmPC dosering brukes som grunnlag for å beregne to års behandlingskostnader i LIS TNF BIO anbudet, at flere pasienter bruker høyere doser av sekukinumab enn det som er anført i SmPC for AS vil endre grunnlaget for kostnadsberegningene og pristaket for AS. Konsekvensen er at ny behandling med lavere behandlingskostnad ikke blir tilgjengeliggjort for AS-pasienter som allerede har få behandlingsalternativer og store udekkede behov (6,7).

Forrige behandling som ble inkludert for AS i LIS TNF BIO anbudet var i 2016 (Sekukinumab 150 mg). Foreløpig er det kun TNF-hemmere og IL-17-hemmeren som inkludert i anbudet for AS. Upadacitinib er et nytt behandlingsalternativ med ny virkningsmekanisme (JAK1-hemmer) som er særlig viktig for pasienter som ikke kommer i mål med tilgjengelige behandlingsalternativer.

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

Ny dokumentasjon antyder at upadacitinib ikke er et mer kostbart alternativ i klinisk praksis sammenlignet med sekukinumab, og en innføring av upadacitinib i AS vil kunne bidra til besparelser for helseforetakene.

PICO, se tidligere metodevurdering for upadacitinib til AS (4).

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

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

Behandling av AS i norsk klinisk praksis:

NSAIDs og lukokortikoider utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende lindringen.

Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARDs), TNF-hemmere og interleukinhemmere, anbefales dersom to ulike NSAIDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske (b) og målrettede syntetiske (ts) DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som medisinsk likeverdige. Det foreligger et LIS-anbud (TNF BIO) på biologiske DMARDS til behandling av AS, og upadacitinib vil kunne inngå i dette anbudet.

Biologiske legemidler i TNF BIO anbudet 2206a og 2206b for AS i rangert rekkefølge: adalimumab, etanrecept, infliximab (infusjon), sekukinumab, certolizumab og golimumab.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Upadacitinib for AS vil primært forskrives av revmatologer. Rinvoq er tatt i bruk i klinisk praksis for tidligere godkjente indikasjoner som Revmatoid artritt (RA) og Psoriasisartritt (PsA).

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Upadacitinib (Rinvoq) fortrenger dyrere behandlingsalternativer i LIS TNF BIO anbudet, og påvirker budsjettet i en positiv retning.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

LIS TNF BIO anbudet og rangeringen brukes som behandlingsveileder og revideres årlig for behandling uten biosimilar/generisk konkurranse.

Nasjonale faglige retningslinjer (Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi) ble sist revidert i 2010.

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Revmatologi. Upadacitinib antas å kunne erstatte andre biologiske legemidler inkludert i LIS TNF BIO anbudet for AS.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Aksial spondyloartritt (AS)

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt: Behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne med objektive tegn på inflammasjon, indikert av forhøyet CRP og/eller MR, som har hatt utilstrekkelig respons på NSAID.

Radiografisk aksial spondyloartritt: Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Forventet effekt

Redusert sykkelighet/forbedret livskvalitet

Effekten av upadacitinib er veldokumentert i kliniske studier. Pasienter har fått en betydelig forbedring i tegn og symptomer på AS, inkludert smerte og entesitt. En høy andel pasienter oppnår lav sykdomsaktivitet og remisjon. Pasientene har også fått en forbedring i funksjonalitet og mobilitet, noe som har resultert i en forbedret livskvalitet (8).

Sikkerhet og bivirkninger

Upadacitinib har en akseptabel sikkerhetsprofil og bivirkningsprofilen er på linje med eksisterende behandlingsalternativer som er inkludert i LIS TNF BIO anbudet (8).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det antas at upadacitinib vil være aktuell for totalt ca. 300 AS-pasienter i Norge.
Antall pasienter vil i stor grad avhenge av hvor mange pasienter som har prøvd alle behandlingene og har mistet effekt av nåværende behandling i LIS TNF BIO anbudet.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Upadacitinib (Rinvoq) fortrenger dyrere behandlingsalternativer i LIS TNF BIO anbudet, og påvirker budsjettet i en positiv retning.

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

Tidligere metodevurdering: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling (4).

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

MT-innehaver: AbbVie Deutschland GmbH & Co

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

MT axSpA: 22-Jan-2021

MT nr-axSpA: 27-jul-2022

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

AbbVie har gjenopptatt forhandlingene med Sykehusinnkjøp, og de er enige i at det bør bestilles et nytt prisnotat fra dem.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er MT-innehaver av aktuell metode

Referanser:

1. Upadacitinib (Rinvoq) Revmatoid artritt 31.08.2020. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Hentet 16.09.2022 fra: <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq>
2. Upadacitinib (Rinvoq) Psoriasisartritt 21.06.2021. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Hentet 16.09.2022 fra: <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq-indikasjon-ii>
3. Rinvoq, Preparatomtale. Hentet 15.09.2022 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf
4. Upadacitinib (Rinvoq) Ankyloserende spondylitt 30.08.2021. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Hentet 16.09.2022 fra: <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq-indikasjon-iii>
5. Sekukinumab (Cosentyx) Psoriasisartritt og Ankyloserende spondylitt 22.08.2016. Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder. Hentet 16.09.2022 fra: <https://nyemetoder.no/metoder/sekukinumab-cosentyx-indikasjon-ii>
6. Winthrop, K.L., et al., Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. Ann Rheum Dis, 2020. 79(1): p. 88-93.
7. TNF BIO 2206b: 01.02.2022 – 31.01.2023 for legemidler uten biotilsvarende/generisk konkurranse. Ankyloserende spondylitt. Hentet 16.09.2022 fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/TNF%20BIO/TNFBIO-Helse-Nord-og-S%c3%b8r-%c3%98st.pdf>
8. Van der Heijde, D., et al., Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet, 2019. 394(10214): p. 2108-2117.
9. Receptregistret och Patientregistret via Sosialstyrelsen fra 2018 – 2020. Data kan vises etter forespørsel.



Bestilling nr: ID2022_134

Tittel på bestillingen: Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon III - Revurdering Behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne.
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Ankyloserende spondylitt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men perifere ledd kan også rammes. Sykdommen er hyppigst hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis før 40 års alder. Alvorlighetsgraden ved AS varierer betydelig fra minimale plager til invaliditet. Følgende legemidler for AS inngår i LIS-anbud 2206a/2206b: – TNF-α hemmere: etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab og golimumab. – IL-17-hemmer: sekukinumab – JAK-hemmer: tofacitinib Upadacitinib er en JAK-hemmer. Legemiddelverket har tidligere utført en forenklet metodevurdering av upadacitinib til denne indikasjonen (ID2020_081). Følgende beslutning foreligger: Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (30.08.2021) 1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. 2. Det er ikke dokumentert fordeler med Rinvoq som kan tilsa at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. Det foreligger ingen ny klinisk dokumentasjon for upadacitinib til behandling av AS siden Legemiddelverkets metodevurdering fra 2021.
Legemiddelkostnader (inkl. mva.) Upadacitinib (Rinvoq) er tilgjengelig i 3 ulike doser (15, 30 og 45 mg), hvorav kun dosen på 15 mg er indisert til behandling av AS. Prisen (maks AUP ekskl. mva.) på 15 mg er på NOK 7694,2 for en pakning på 28 depottabletter, og NOK 26 857 for en pakning på 98 depottabletter.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Relevante indikasjoner for upadacitinib til dette ID-nummeret ble gitt i to ulike prosesser hos EMA: axSpa den 22-01-2021 og nr-axSPA 27-07-2022.
Leveringstid: Ikke kjent

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller er MT-innehaver av upadacitinib, Abbvie. De hevder at ny informasjon i form av registerdata for bruk/salg av sekukinumab i Sverige tilsier at upadacitinib vil ha en lavere behandlingskostnad for pasienter med AS enn behandling med sekukinumab. Forslagsstiller ønsker å gjenoppta forhandlinger med Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler, og at det bestilles et prisnotat fra dem.



Legemiddelverkets vurdering

I forslaget fra Abbvie er sekukinumab brukt som sammenligningsalternativ. Etter at forslaget ble sendt inn, er JAK-hemmeren tofacitinib besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder (18-10-2022).

Det foreligger ingen ny klinisk dokumentasjon for upadacitinib til behandling av AS siden Legemiddelverkets metodevurdering fra 2021, og Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for 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_134
Metodens tittel:	Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon III – Revurdering - Behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Geir O. Stokke
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Geir O. Stokke
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	geir.stokke@abbvie.com / 913 44 215

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Tilleggsinformasjon til Forslag (30.09.2022) ID2022_134 - Forslaget er en revurdering av ID2020_081 hvor beslutning foreligger». Registerdata viser at Upadacitinib 15mg har lavere kostnad enn Sekukinumab til behandling av AS-pasienter i Norge. AbbVie har innhentet koblete registerdata fra norsk klinisk praksis gjennom Norsk Pasient Register (NPR) og Reseptregisteret, for indikasjonene AS (ICD-10 M45) og nr-axSpA (ICD-10 46.8 og M46.9)¹. Dataene i Tabell 1 viser den faktiske doseringen og bruken av Sekukinumab 150mg i perioden 2018 – 2021 for de aktuelle indikasjonene.

¹ Registerdata på fil leveres per forespørsel

Tabell 1. Faktisk dosering og bruk av Sekukinumab 150mg i perioden 2018 – 2021 for AS og nr-axSpA

Populasjonsgruppe	Totaldose (mg)/ behandlingslengde (gjennomsnitt)	Totaldose (mg)/ behandlingslengde (median)	Antall sprøyter/måned (gjennomsnitt)	Antall sprøyter/måned (median)
AS (M45) og nr-axSpA (M46.8 og M46.9)	211.34	269.82	1.41	1.80

Faktisk dosering av Sekukinumab 150mg i norsk klinisk praksis viser en gjennomsnitt- og median vedlikeholdsdosering på henholdsvis, 1.41 og 1.80 antall sprøyter per måned (30 dager), per pasient. Doseringen ifølge SPC er én sprøyte Sekukinumab 150mg per måned som vedlikeholdsbehandling. Basert på klinisk respons, kan dosen økes til 300 mg. Dette reflekteres i registerdataen som er presentert i dette dokumentet. Registerdataene viser et merforbruk av Sekukinumab 150mg på henholdsvis 41% og 80% per måned. SPC doseringen for Sekukinumab 150 mg per måned er utgangspunktet for beregningen av to års behandlingskostnad i TNF BIO anbudet, men kostnadene for en andel av pasientene som trenger en høyere dose Sekukinumab i henhold til Sekukinumab SPC er ikke inkludert i behandlingskostnaden. Flere pasienter bruker derfor høyere doser av Sekukinumab enn hva som ligger til grunn for beregningen av pristaket i anbudet for AS og beslutningen av ID2020_081.

Tabell 2 viser maks AIP per virkestoff og styrke, og Tabell 3 viser kostnadssammenligning mellom Upadacitinib 15mg basert på LIS dosering (SPC) og Sekukinumab 150mg med faktisk dosering. For å beregne en gjennomsnitt to års behandlingskostnad for Sekukinumab har vi brukt beregningsmodellen til LIS, 5 doser første måned og 23.05 vedlikeholdsmåneder². LIS legger SPC til grunn for kostnadsberegninger av behandlinger i TNF BIO anbudet, doseringen for Upadacitinib følger dermed også dette. I løpet av en to års periode har Sekukinumab 150mg 14.24% høyere (27 901.60 kr) behandlingskostnad i gjennomsnitt per pasient, sammenlignet med Upadacitinib 15mg. Innfører man Upadacitinib 15mg til pasienter med AS og nr-axSpA, vil sykehusene dermed kunne spare penger.

Tabell 2. Maks AIP per virkestoff og styrke³

Virkestoff	Styrke	Enheter/ pakning	Maks AIP/ Pakning	Maks AIP/ enhet
Upadacitinib	15mg	28	7 514.84	268.39
Sekukinumab	150mg	2	11 945.00	5 972.50

² LIS2206b Beregningsmodell_til publisering

³ <https://www.legemiddelsok.no/>

Tabell 3. Dosering og 2 års behandlingskostnad i gjennomsnitt for Upadacitinib og Sekukinumab til behandling av AS og nr-axSpA

Virkestoff/Styrke/ Dosering	Antall doser			Behandlingskostnad (Maks AIP)	Forskjell vs. Upadacitinib 15mg	
	År 1	År 2	I en 2 års periode		Maks AIP	%
Upadacitinib 15mg SPC/LIS ⁴	365	365	730	195 922.61 kr	0.00 kr	0.0%
Sekukinumab 150mg LIS ^{5,6}	5	23.05	28.05	167 528.63 kr	-28 393.99 kr	-14.5%
Sekukinumab 150mg Registerdata ⁷	5	32.48 (23.05*1.41)	37.5	223 824.21 kr	27 901.60 kr	14.24%

I TNF BIO anbudet gis det separate rabatter og priser for de aktuelle virkestoffene. Vi har benyttet offentlige priser i denne analysen, besparelsen må derfor også sammenlignes med de konfidensielle anbudsprisene. Vi ønsker derfor at LIS utarbeider et prisnotat basert på anbudspriser og faktisk dosering av Sekukinumab 150mg sammenlignet med Upadacitinib 15mg, vi antar at det vil være en faktisk besparelse for sykehusene å hente der også.

Merforbruk av Sekukinumab forekommer også i andre skandinaviske land. I perioden mai 2017 til og med 2020 viser registerdata fra Sverige at gjennomsnittsförbruget er 1.66 antall sprøyter per måned per pasient, i vedlikeholdsperioden. I Sverige er gjennomsnittsförbruget per måned noe høyere enn i Norge, hva dette skyldes vet vi ikke. Men man kan tenke at dette er indikator på at dosejusteringen vil vedvare, om ikke bli noe høyere, i Norge også. I tillegg viser NPR data at det er 28 unike pasienter som har mottatt et annet nytt og innovativt legemiddel, Iksekizumab i 2021⁸. Iksekizumab har ikke refusjonsbeslutning for AS indikasjonen og brukes dermed til full pris (maks AIP).

I denne saken gjenspeiler den faktiske doseringen av Sekukinumab 150mg norsk klinisk praksis i større grad den faktiske behandlingskostnaden sykehusene står ovenfor. En kliniker fra ett av de store sykehusene i Norge har bekreftet at registerdataene samsvarer med klinisk praksis og mener at LIS-anbefalingene med SPC dosering underestimerer det faktiske forbruket av Sekukinumab⁹. Upadacitinib (Rinvoq) 15mg bør innføres til de aktuelle pasientene, da det fortrenger dyrere behandlingalternativer i LIS TNF BIO anbudet, i tillegg til at det påvirker budsjettet i en positiv retning, imøtekommer Upadacitinib også et medisinsk udekket behov hos denne pasientgruppen. Tilbakemeldinger fra revmatologer er at jo flere virkningsmekanismer og behandlinger man har tilgjengelig, jo mer optimalt kan man behandle pasientene.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_no.pdf

⁵ LIS2206b Beregningsmodell_til publisering

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf

⁷ Registerdata på fil leveres per forespørsel

⁸ Registerdata på fil leveres per forespørsel

⁹ Kliniker er anonym, på forespørsel kan vi be om navn

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Se tidligere metodevurdering: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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

Beskriv kortfattet:

Se tidligere metodevurdering: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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

Beskriv kortfattet:

Se tidligere metodevurdering: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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:

Se tidligere metodevurdering: ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling

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:

n/a

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

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

MT axSpA: 22-Jan-2021

MT nr-axSpA: 27-Jul-2022

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Forslagsstiller er MT-innehaver av aktuell metode

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 [for innsending](mailto:for_innsending).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_134
Metodens tittel:	Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon III -Revurdering MUSKEL-SKJELETT-BINDEVEVSSYKDOMMER - Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lillann Wermskog, leder
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Spondyloartrittforbundet Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	lillann@spafo.no , tlf: 917 52 344

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Spondyloartrittforbundet Norge (Spafo Norge) er bekymret for den lange tiden det tar før nye behandlingsmetoder blir vedtatt at kan benyttes i spesialisthelsetjenesten. Det finnes ikke én behandlingsmetode som er effektiv for alle spondyloartrittdiagnosene. Selv de med samme underkategori av diagnose opplever ulik effekt, så behandlingsregimet må være individuelt tilpasset. Det er svært viktig at nye behandlingsmuligheter blir tilgjengelige for de med inflammatoriske sykdommer i ledd og tarm. Over 30 år med biologisk behandling har avdekket at selv om mange pasienter har opplevd god effekt av behandling med TNFalfa-hemmere er det fortsatt 30-40 % som ikke har tilfredsstillende effekt av disse preparatene. Særlig for pasienter med ankyloserende spondylitt har alternativene til TNFalfa-hemmere vært svært begrenset, og en del pasienter har derfor fortsatt behandlingen med suboptimal effekt og nytte av medikamentet. I tillegg er det en del pasienter som ikke kan bruke enkelte av de biologiske

preparatene, da de kan gi bivirkninger som påvirker andre sekundærdiagnoser og følgelidelser. En del opplever også at effekten avtar etter en tid, og de må bytte preparat flere ganger, uten å komme helt i mål med adekvat behandling. De står da uten et tilfredsstillende behandlingsalternativ.

Det er ikke inkludert en ny behandlingsmetode for aksial spondyloartritt i spesialisthelsetjenesten siden 2016, til tross for at det finnes, og i dag benyttes i behandling av beslektede diagnoser innenfor spondyloartritt- og revmatologifeltet. Upadacitinib er et godt eksempel på den urettferdige behandlingen denne pasientgruppen utsettes for. Dette legemiddelet har vært gjennom metodevurdering hos SLV for radiografisk aksial spondyloartritt, men SLV har valgt å ikke be om metodevurdering for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt siden det allerede foreligger en positiv vurdering av effekt for radiografisk aksial spondyloartritt. Siden begge indikasjonene er slått sammen i LIS TNF-BIO anbudet, ser SLV ikke behovet for å gjøre ytterligere metodevurdering for denne indikasjonen. Det betyr at det er en underkategori av pasienter som får et dårligere tilbud enn sine medpasienter, kun fordi diagnosen er stadfestet med MR og ikke tradisjonell røntgen.

Dette er en forskjellsbehandling som ikke gir mening, og som straks må opphøre. Spafu Norge mener generelt det er på tide å ta i bruk *hele* verktøykassa i behandlingen av alle pasienter med spondyloartrittdiagnoser. Så lenge det foreligger veldokumenterte studier og Europeisk godkjenning, ser vi ingen grunn til at noen diagnoser skal få tilbud og andre ikke. Nye behandlingsmetoder må bli mye raskere tilgjengelige for de pasientene som er uten tilfredsstillende behandling. I våre naboland tar det mye kortere tid å få en ny behandlingsmetode godkjent for bruk enn i Norge. Det burde være helt unødvendig. Spafu Norge har forståelse for at prisforhandlinger er viktig, men når det går på bekostning av den hjelpen pasientene har behov for, da har prisprikuset gått for langt.

Spondyloartrittpasientene lever med en diagnose som potensielt kan være svært invalidiserende. Tidlig diagnose og effektiv behandling bidrar til å forhindre funksjonsnedsettelse og tidlig uføretrygd. Pasienter som mottar effektiv behandling har færre følgelidelser, unngår å falle ut av arbeidslivet/begynner å arbeide igjen, fortsetter/tar opp studier, skaffer seg familie og rapporterer om økt livskvalitet. Antallet sykedager og belastning av helsevesenet reduseres.

På vegne av styret i Spondyloartrittforbundet Norge,
Lillann Wermskog, leder

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Den brukes i dag til behandling av flere inflammatoriske muskel- og skjelettsykdommer i spesialisthelsetjenesten. Det gjelder revmatoid artritt (RA) og spondyloartrittdiagnosen psoriasisartritt (PsA), samt at den er i Beslutningsforum vedtatt innført for bruk i behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem fra 01.02.2023.

Denne JAK-hemmeren er også godkjent for bruk ved enda flere indikasjoner, men da utenom anbudsordningen i spesialisthelsetjenesten, og pasientene må da ta regningen selv. Det gjelder spondyloartrittdiagnosene:

Aksial spondyloartritt: Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt: Behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne med objektive tegn på inflammasjon, indikert av forhøyet CRP og/eller MR, som har hatt utilstrekkelig respons på NSAID.

Aksial spondyloartritt: Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondyloartritt/Bekhterevs sykdom): Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

I tillegg er den godkjent for behandling av den inflammatoriske tarmsykdommen **Ulcerøs kolitt:** Behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Mange med ulcerøs kolitt opplever også å få plager fra muskel- og skjelettsystem, da kalles diagnosen enteroartritt og er en av diagnosene under spondyloartrittparaplyen. Men behandlingsmetoden er heller ikke her inkludert i anbudsordningen, så denne pasientgruppen forskjellsbehandles også.

Merknad: Upadacitinib har vært gjennom metodevurdering hos SLV for radiografisk aksial spondyloartritt, men SLV har valgt å ikke be om metodevurdering for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt siden det allerede foreligger en positiv vurdering av effekt for radiografisk aksial spondyloartritt. Siden begge indikasjonene er slått sammen i LIS TNF-BIO anbudet, ser SLV ikke behovet for å gjøre ytterligere metodevurdering for denne indikasjonen. Det betyr at det er en underkategori av pasienter som får et dårligere tilbud enn sine medpasienter, kun fordi diagnosen er stadfestet med MR og ikke tradisjonell røntgen.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

JAK-hemmere representerer en ny type sykdomsmodifiserende legemidler, som så langt vi vet første gang ble godkjent for bruk til andre indikasjoner enn axSpA fra 2017 på norske sykehus.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Hvor mange med aksial spondyloartritt som eventuelt betaler for behandlingen selv, eller om noen sykehusavdelinger har tilbudet denne utenom anbudsordningen, vet vi ikke.

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

Beskriv kortfattet:

Behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA), også kalt Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt, hos voksne.

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

Beskriv kortfattet:

Det benyttes ulike NSAIDs ved oppstart av symptomer, noe som svært ofte gir dårlig effekt – og i tillegg kan gi uønskede bivirkninger.

Det finnes flere varianter av bDAMRDs. Selv om mange pasienter har opplevd OK effekt av behandling med slik behandling er det fortsatt en høy prosentandel som ikke har tilfredsstillende effekt av denne typen preparater. Mange har vært nødt til å bytte flere ganger, enten grunnet reduksjon av effekt over tid, eller pga bivirkninger. Se også mer informasjon under innspill i punkt 3.

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:

Denne behandlingen vil være et nytt tilbud til de som har testet annen konvensjonell behandling uten optimal effekt. Medisinen er mer målrettet og virker på andre måter enn de eksisterende bDMARDs. Positive resultater fra ulike FASIII-studier for de med aksial spondyloartritt og psoriasartritt gir håp om at flere kan få en mer effektiv behandling, unngå funksjonsnedsettelse og bedre livskvalitet. For denne pasientgruppen vil det være viktig å kunne opprettholde et normalt og funksjonsfriskt liv, med studier, arbeid og sosiale aktiviteter på lik linje med resten av normalbefolkningen. Det er i tillegg en depotmedisin i tablettform, som vil være en stor fordel for de som har problemer med å sette subcutane injeksjoner selv. Det vil også være en stor fordel for de som per i dag har IV-behandling på sykehus i ulike intervaller. Det vil kunne redusere reisetid, sykefravær i forbindelse med behandling og samfunnskostnader.

Se også mer informasjon under innspill i punkt 3

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Spafo Norge har mottatt midler til ulike prosjekter og i forbindelse med annonsering fra leverandøren Abbvie, noe vi også har fått fra en rekke andre leverandørene av legemidler godkjent for pasientgruppen i Norge. Midlene er kun prosjektbasert og tidsbegrenset, og er ikke på noen måte knyttet til bindinger eller forventninger om omtale eller promotering av produkter. Vi har ingen økonomiske interesser knyttet til godkjenning og salg av dette produktet. Vi følger de etiske reglene utarbeidet av legemiddelindustrien og pasientorganisasjonene.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av Aksial spondyloartritt (AS) inkludert ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling: Fysioterapi/egentrening. NSAIDs. Dersom indikasjon for behandling utover NSAIDs og egentrening velges TNF-hemmer, interleukinhemmer eller tsDMARDs etter LIS-anbud. Komparator: Behandling tilgjengelig i TNF BIO for aktuelle diagnoser.
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>tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk behov for metoden. Metoden vil bli brukt i stedet for annen behandling: Alternativ behandling dersom manglende effekt, bivirkninger eller kontraindikasjon ved de behandlingene som foreligger.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasientpopulasjon: Vanskelig å angi tall. I følge NorArtritt bruker ca 60% av pasientene med nr-axSbA og axSpA biologisk behandling i 2021. Det vil være en mindre undergruppe av disse som er aktuell for upadacitinib.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Revmatologisk avdeling	Liv Turid Bertelsen, overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_134 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aksial spondyloartritt (AS) inkludert nr-axSpA og axSpA hos voksne	
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.	Førstehåndsbehandling: NSAIDs og ikke-medikamentelle tiltak. Andrehåndsbehandling: Som anført i TNF-BIO, per i dag med rekkefølge adalimumab, etanercept, infliksimab, tofacitinib, sekukinumab, certolizumab, golimumab. Komparator for upadacitinib kan være de øvrige JAK-hemmere i TNF-BIO, evt. dyreste middel i TNF-BIO for denne indikasjonen (per i dag golimumab 100 mg per mnd).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk behov. Upadacitinib vil inngå som alternativ til behandlingene som per i dag foreligger i TNF-BIO. I det enkelte tilfelle velges behandling ut fra rekkefølgen i TNF-BIO, og skiftes ut fra evt. manglende effekt, bivirkninger eller kontraindikasjon.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Revmatologisk avdeling	Karstein Haldorsen Overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_134

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ikke retningslinje

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 204-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller er firma Grifols Nordic AB.
- Forslaget gjelder Xembify, et normalt humant immunoglobulin (Ig) formulert som 200 mg/ml oppløsning for subkutan injeksjon.
- Firma viser til følgende indikasjon: Xembify is indicated for Immunoglobulin replacement therapy in adults, children, and adolescents (0-18 years) in:
 - o Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production
 - o Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
 - o Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma patients.
 - o Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.
- Normalt humant immunoglobulin inneholder IgG antistoff som er til stede i normalpopulasjonen. Det fremstilles vanligvis fra plasma fra mer enn 1000 donasjoner og har en fordeling som ligger nært den i menneskelig plasma.
- Immunsviktsykdommer er kroniske og krever vanligvis livslang behandling.
- Det finnes ifølge firma ikke nasjonale retningslinjer for behandling av primært immunsviktsyndrom, men de viser til at Norsk immunsviktforening har publisert retningslinjer for utredning og oppfølging for primær immunsvikt (2015).
- Forslaget viser til at det er estimert 600 pasienter med primær immunsviktsykdom i Norge. Det er usikkert hvor mange som har hypogammaglobulinemi.
- Det er i dag tre produkter indisert for erstatningsterapi som administreres subkutan på det norske markedet. Dette er Gammanorm, Hizentra og HyQvia. Xembify er ifølge firma klinisk ekvivalent med og kan erstatte disse.
- Firma peker på at det er behov for flere Ig-produkter på markedet i Norge og at introduksjon av Xembify kan sikre at pasienter får behandling i tilfelle en mangelsituasjon Norge.
- Firma viser til at det er en pågående prosess for markedsføringstillatelse.
- Firma viser til to fase III-studier.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Xembify er humant normalt immunglobulin til subkutan administrering (SCIG).
- Legemiddelverket er ikke kjent med at det er søkt MT for Xembify i Norge eller EMA. Er godkjent av FDA.
- SCIG brukes til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom (PID) eller hypogammaglobulinemi. SCIG som er tilgjengelig i Norge i dag er Hizentra, HyQvia og Gammanorm. I tillegg har Cutaquig markedsføringstillatelse, men er ikke markedsført.

NYE METODER

- Cutaquig ([ID2019 134](#)) er metodevurdert, og besluttet ikke innført i Beslutningsforum 15.02.2021: *Det er ikke dokumentert fordeler ved behandling med Cutaquig som kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre innførte behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.*
- I metodevurderingen av Cutaquig skriver Legemiddelverket: *Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene.*
- Ifølge Reseptregisteret var det 943 brukere av SCIG i 2020, og omsetningen var 170 millioner NOK.
- Sykehusinnkjøp HF har avtaler på immunglobuliner i legemiddelanbudet for plasmaderiverte legemidler. SCIG som inngår i avtalen er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
- Firma viser til at SCIG allerede er i bruk i Norge, og at Xembify er klinisk ekvivalent til andre SCIG.
- Legemiddelverkets vurdering: Legemiddelverket ser ikke behov for metodevurdering av Xembify. Behandlingsprinsippet (SCIG) er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre SCIG til samme indikasjon, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av Xembify ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: 3 innspill – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale handlingsprogram/retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.9.2020. Ingen endring i finansieringsansvar

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

Grifols Nordic AB

Name of proposal contact:

Anki Book

Telephone number:

+46705570617

E-mail address:

anki.book@grifols.com

Date and locality:

2022-10-10 – Stockholm, Sweden

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Human normal immunoglobulin (Xembify®) for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders or hypogammaglobulinemia.

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

Xembify® is a human normal immunoglobulin (Ig) in the form of a 200 mg/mL solution for subcutaneous injection. It is indicated for replacement therapy in adults, children, and adolescents (0-18 years) in:

- PID with impaired antibody production.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma (MM) patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post- allogeneic HSCT.

The dose may need to be individualized for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response. The dose regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/L and aim to be within the reference interval of serum IgG for age.

A loading dose of at least 0.2 to 0.5 g/kg (1 to 2.5 mL/kg) body weight may be required. This may need to be divided over several days, with a maximal daily dose of 0.1 to 0.15 g/kg body weight. After steady state IgG levels have been attained, maintenance doses are administered at repeated intervals, approximately once per week, to reach a cumulative monthly dose of the order of 0.4 - 0.8 g/kg body weight. Administration of Xembify® can be done with flexibility - weekly, biweekly or more frequently (2-7 times per week) – with the same total weekly dose.

Xembify® supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against bacterial, viral, parasitic, and mycoplasmal agents and their toxins.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1000 donations. It has a distribution of IgG subclasses closely proportional to that in native human plasma. Therefore, adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low IgG levels to the normal range.

The introduction of Xembify® may ensure that patients are not left untreated in case of decreased supply of Ig products in Norway. This is key as the emergence of potentially transmissible infections threatens donor availability and can interrupt the supply, which has been evidenced by the COVID-19 pandemic. Additionally, the use of Igs tripled between the years 2004 and 2018 and it is predicted to increase 5-7% annually until 2024, which will further increase the demand for plasma donations and could cause Ig shortages. Therefore, there is a need for additional Ig replacement therapies to enter the Norwegian market.

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

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

Immunodeficiency disorders are chronic and usually require lifelong treatment. There are currently no national professional guidelines for the treatment of primary immunodeficiency published by the Directorate of Health. However, the Norwegian Immunodeficiency Association has published guidelines for investigation, follow-up and treatment of primary immunodeficiency (published 01.10.2015).

Severe immunodeficiency, if diagnosed early, can be cured with a bone marrow transplant. Alternatively, or in addition to stem cell transplantation, symptomatic treatment is given with the objective of preventing and treating infections and progressive lung disease. This preventive treatment consists of intravenous or subcutaneous replacement therapy with IgG.

In patients with CLL or multiple myeloma with hypogammaglobulinemia and recurrent serious bacterial infections, replacement therapy with immunoglobulin is also recommended.

There are currently three subcutaneously administered products in the Norwegian market that are indicated for this replacement therapy and that are considered equivalent in terms of efficacy by Sykehusinnkjøp. These products are Gammanorm, Hizentra and HyQvia.

Xembify® could replace these three products.

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

There are currently at least three subcutaneously administered products indicated for replacement therapy in patients with abnormally low IgG in the Norwegian market: Gammanorm, Hizentra and HyQvia. Xembify® constitutes a new health technology for subcutaneous replacement therapy.

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

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

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

- | | |
|---|--------------------------|
| Medical device/IVD medical device that is not CE-marked | ☐ |
| Procedure | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Highly specialized services / national offers | ☐ |
| Organization of the health services | ☐ |
| Other (describe) | ☐ |

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

6. Application of the technology:

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

Xembify® supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against bacterial, viral, parasitic, and mycoplasmal agents and their toxins. The aim of subcutaneous replacement therapy with Xembify® is to normalize low levels of IgG in patients with PID or hypogammaglobulinemia and to prevent and treat infections.

Replacement therapy should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency.

7. Responsibility for funding Yes No

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

If the Decision Forum (Beslutningsforum) decides that Xembify® should be introduced for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders or hypogammaglobulinemia, the specialized health service would be responsible for funding.

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

☐ ☒

There are currently no national professional guidelines for the treatment of primary immunodeficiency published by the Directorate of Health. However, the Norwegian Immunodeficiency Association has published guidelines for investigation, follow-up and treatment of primary immunodeficiency (published 01.10.2015).

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

☐ ☒

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

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

Xembify® is indicated for Immunoglobulin replacement therapy in adults, children, and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.

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

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

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

P: adults, children, and adolescents (0-18 years) with primary immunodeficiency syndrome (PID) or with hypogammaglobulinemia in need of replacement therapy.

I: Xembify® human normal immunoglobulin 200 mg/mL solution for subcutaneous injection.

C: Human normal immunoglobulins HyQvia 100 mg/ml, Gammanorm 165 mg/ml, Hizentra 200 mg/ml.

O: Decrease and reduction in mean annualised serious bacterial infection (SBI) rate, infections of any kind, hospitalizations, days on antibiotics, days of absence from work/school missed in a year due to infection or treatment. Xembify® will represent a viable alternative to the available Immunoglobulin replacement therapies in Norway.

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

Immunoglobulin replacement therapy represents an essential, lifesaving and usually lifelong treatment for patients with primary immunodeficiency syndrome. Moreover, treatment with Immunoglobulin is associated with a significant reduction of infection risk in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplants recipients who develop secondary immunodeficiency. Therefore, the consequences of not initiating or discontinuing treatment may be severe. Moreover, as the production of Immunoglobulin products relies on donated plasma, these treatments are susceptible to shortages, which increases the risk of patients left untreated.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Primary immunodeficiency syndrome (congenital immunodeficiency) is a collective term for several rare diseases with failures in various parts of the immune system. Many of the immunodeficiency diseases are hereditary, and the clinical spectrum of the diseases ranges from very serious congenital disease to mild forms that can appear in adulthood. Patients with immunodeficiency often get frequent bacterial infections that can be serious or life-threatening, or infections with microbes that normally do not cause illness, highly impacting the quality of life of the patients.

Expected effect

The primary efficacy endpoints evaluated in the pivotal clinical trial GTI1503 show a mean annualised SBI rate of 0.016 overall during the subcutaneous phase. The rate of SBI per person per year was 0.017 (2-sided 98% CI: 0.006-0.036). The rate of SBIs per person per year in the overall SCIg20% Treatment phase was 0.017 (1-sided 99% upper CL of 0.036).

Across age categories, in the ≤16 years age group, the rate of SBI per person per year was 0.037 (2-sided 98% CI: 0.009-0.096). In the >16 years age group, the rate of SBI per person per year was 0. The primary efficacy endpoint was thus met.

Additionally, only 1 paediatric subject, who had one event of pneumoniae treated in the outpatient setting with oral antibiotics, was diagnosed as an SBI in stage 2 of the study. This SBI was not considered by the investigator, to be related to the study drug.

Moreover, human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population and it has a distribution of IgG subclasses closely proportional to that in native human plasma. Therefore, adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low IgG levels to the normal range.

Safety

The safety results from the studies used to assess the safety and efficacy profile of Xembify®, GTI1503 and GTI1502, show that the administration of SCIg 20% was both safe and well-tolerated in the populations included in both studies. The majority (97%) of the adverse events observed were mild to moderate in severity, and only 7 unrelated, treatment-emergent serious adverse events in 7 subjects were reported in Study GTI1503.

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

It is estimated that around 600 people in Norway have primary immunodeficiency diseases. Number of patients with hypogammaglobulinemia in need of replacement therapy is more difficult to determine since the condition can have many different causes. According to the Norwegian Prescription Database, 850 and 943 patients were prescribed subcutaneous human normal immunoglobulin in 2019 and 2020 respectively.

Consequences for resource use in the public health service

By increasing the response of the immune system in patients affected by PID or SID syndromes, they are less likely to end up in hospital or suffer from disease that will require treatment. Therefore, it is reasonable to not expect an increase in resource use for the public health service.

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

No need for review of the current guidelines, Ig replacement therapy is already in use in Norway

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

1. Santamaria, M., et al., A Multi-Center, Open-Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of IGSC 20% in Subjects with Primary Immunodeficiency. J Clin Immunol, 2022.
2. Sleasman, J.W., et al., *Immune globulin subcutaneous, human-klhw 20% for primary humoral immunodeficiency: an open-label, Phase III study*. Immunotherapy, 2019. 11(16): p. 1371-1386.

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

Grifols Nordic AB is responsible for the sales of Grifols products in the Nordic countries. In this case Xembify®, with the market authorization holder Instituto Grifols S.A.

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

Approval process ongoing.

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

The clinical development program for Xembify® included two Phase 3 studies, Study GTI1503 and Study GTI1502. Overall, data from the pivotal study GTI1503 established the efficacy of Xembify® in preventing serious bacterial infection (SBI) in subjects with PIDs. The primary endpoint was the rate of SBIs per person per year. The primary endpoint of Study GTI1502 was pharmacokinetics and the efficacy in terms of serious infections per year was a secondary endpoint. The results for prevention of SBIs in GTI1502 were comparable to those observed in GTI1503.

Patients eligible for treatment with Xembify® are expected to correspond to the patient population that is currently receiving subcutaneous (SC) immunoglobulin (SCIg) - replacement therapy (SCIgRT) in Norway. In line with previous NoMA assessment for SCIgRTs (Cutaquig), the most cost-effective treatment alternatives in comparable doses and packaging sizes are Cuvitru or Hizentra as they contain the same active substance in the same strength (the same concentration of immunoglobulin, 200mg/ml).

Based on a naïve treatment comparison of efficacy and safety, Xembify® is clinically equivalent to other Ig replacement therapies (IgRTs), therefore it could represent a more suitable and sustainable alternative in the cost profile.

In conclusion, Xembify® is a new, valuable addition for the treatment of PIDs and some forms of SID (hypogammaglobulinemia in CLL, MM and HSCT) that is clinically equivalent in terms of efficacy and safety and cost neutral to other SCIGs and should therefore be included in the Norwegian reimbursement scheme.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Grifols Nordic AB is responsible for the sales of Grifols products in the Nordic countries. In this case Xembify®, with the market authorization holder Instituto Grifols S.A.



Bestilling nr: ID2022_141

Tittel på bestillingen: Normalt humant immunglobulin (Xembify) – substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Xembify er humant normalt immunglobulin til subkutan administrering (SCIG). SCIG brukes til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom (PID) eller hypogammaglobulinemi. SCIG som er tilgjengelig i Norge i dag er Hizentra, HyQvia og Gammanorm. I tillegg har Cutaquig markedsføringstillatelse, men er ikke markedsført. Cutaquig er metodevurdert, og besluttet ikke innført i Beslutningsforum 15-02-2021 (ID2019_134): <i>Det er ikke dokumentert fordeler ved behandling med Cutaquig som kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre innførte behandlingsalternativer til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.</i> I metodevurderingen av Cutaquig skriver Legemiddelverket: <i>Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene.</i>
Legemiddelkostnader (inkl. mva.) Ifølge Reseptregisteret var det 943 brukere av SCIG (ATC J06BA01) i 2020, og omsetningen var 170 millioner NOK. Sykehusinnkjøp HF har avtaler på immunglobuliner i legemiddelanbudet for plasmaderiverte legemidler. SCIG som inngår i avtalen er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Legemiddelverket er ikke kjent med at det er søkt MT for Xembify i Norge eller EMA. Forslagsstiller (Grifols Nordic AB) skriver: "Approval process ongoing" Xembify er godkjent av US Food and Drug Administration (XEMBIFY FDA)
Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Grifols Nordic AB, leverandør av Xembify, viser til at SCIG allerede er i bruk i Norge, og at Xembify er klinisk ekvivalent til andre SCIG.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket ser ikke behov for metodevurdering av Xembify. Behandlingsprinsippet (SCIG) er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre SCIG til samme indikasjon, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av Xembify ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	
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.	- Substitusjonsterapi med subkutane immunoglobuliner er etablert behandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi sekundært til annen immundempende behandling. - Gammanorm, Hizentra og HyQvia er etablerte medikamenter. - Gammanorm og Hizentra doseres ukentlig, HyQvia trenger sjeldnere administrering.
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.	- Xembify alternativt medikament som kommer i tillegg til de tre overnevnte. - Representerer ikke ny behandlingsform eller behandlingsmetode men alternativ ved for eksempel leveringsvansker.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- Rundt 50 pasienter får foreskrevet subkutane immunoglobuliner i Helse Bergen.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Infeksjonsmedisinsk seksjon	Stina Jordal overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	
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.	Immunoglobulin terapi enten gitt intravenøst (IVIG) eller subcutant (SCIG) er etablert substitusjonsbehandling for primær immunsvikt og hypogammaglobulinemi. For SCIG finnes i dag ulike produkter: Hizentra, HyQvia, Gammanorm) Se også Metodevarsel LM nr 128 2019 (Cutaquig- ny formulering av Gammanorm) og Effekt og forbruk av humant immunglobulin (fhi.no)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk behov for metoden som et alternativ til etablerte metoder/produkter nevnt over, for eksempel dersom det oppstår leveranseproblemer.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Primær immunsvikt er en sjelden, men viktig pasientgruppe. Se ellers totalforbruk av immunoglobulin som rapporteres i dokumentet Effekt og forbruk av humant immunglobulin (fhi.no)
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?	Ikke aktuelt

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Barne- og ungdomsklinikken	Mette Engan seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_141 Tittel Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	
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.	Behandlingen et likeverdig alternativ til de immunglobulinpreparatene for subkutan injeksjon som allerede finnes i det norske markedet per i dag. Disse brukes til behandling av pasienter med primær og sekundær immunsvikt med hypogammaglobulinemi (lave antistoffnivåer/immunglobulin-nivåer i blod). Disse pasientene får behandling enten med subkutan eller intravenøs immunglobulin. Pasientene med primær immunsvikt behandles av barneleger og infeksjonsmedisinere, mens pasientene med sekundær immunsvikt ofte har fått dette etter behandling for onkologisk, hematologisk eller revmatologisk sykdom. Immunglobulin i intravenøs formulering brukes også som behandling for en del autoimmune tilstander både i fagene revmatologi, nevrologi og pediatri.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Dette er et rent supplement til de subkutane immunglobulinpreparatene som allerede finnes i det norske markedet i dag. Det er ingen nyvinning. Medikamentet vil bli brukt i stedet for andre tilsvarende subkutane immunglobulinpreparater. Medikamentet vil være sidestilt med de preparater som finnes i det norske markedet i dag. Den totale immunglobulinbruken er økende. Forbruket av humant immunglobulin har økt med 55 % mellom 2016 og 2020. Både intravenøs og subkutan bruk øker. Fra 2019 til 2020 var økningen noe lavere enn i de foregående årene. Tall for 2021 antyder at det årlige forbruket vil være lavere sammenlignet med 2020. (FHI 2021). Norge er ikke selvforsynt med immunglobulin, men er i stor grad avhengig av bloddonorer fra andre land, først og fremst USA. Xembify representerer altså ikke noe nytt, men kan være interessant som et supplement til

	immunglobulin-tilførselen til landet. Det er ikke usannsynlig at det kan oppstå en mangelsituasjon på immunglobulin i fremtiden.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	En nylig rapport (se andre forhold for referanse) fra 2021 fra FHI viser at det var 5818 pasienter som fikk behandling med intravenøst immunglobulin og 1932 som fikk behandling med subkutan immunglobulin i 2020. Totalt var det 7750 pasienter som fikk behandling med immunglobulin.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Rapporten «Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging» fra FHI, publisert i 2021 gir en god oversikt over temaet. Denne er laget på oppdrag fra Bestillerforum.

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Stavanger universitetssykehus	Revmatologisk avdeling	Tore Salte konstituert overlege

Metodevarsel ID 2022_141 Human normal immunoglobulin (Xembify®) for replacement therapy.

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.	Vi trenger alle produkter som er mulig. Gammanorm har nå gått inn og det er da kun Hizentra igjen til ukentlig subcutant bruk. Hyqvia gis sammen med hyaluronidase hver 4 uke. Selv om det også er subkutant er det fortsatt ikke sidestilt da mange ikke klarer denne behandlingen. Xembify vil være et fint tilskudd også da pasienter av og til kan reagere på de andre preparatene. De forskjellige midlene har nok noe forskjellig tilsetningsstoffer,
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.	Vi trenger dette produktet også grunnet primær eller sekundær hypogammaglobulinemi. Jeg ser de angir kun hematologisk lidelser som årsak til sekundær hypogammaglobulinemi, men en av de vanligste er nok bruk av enkelte psykofarmaka og immunosuppressive midler som corticosteroider, rituximab osv. Vi ser derfor sekundær hypogammaglobulinemi også i andre populasjoner enn de hematologiske, f.eks. solid organtransplanterte og pas. med autoimmun sykdom. Det bør derfor få en bred godkjenning også for sekundær hypogammaglobulinemi, som ofte kan være forbigående i motsetning til de primære tilstanden.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For 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	Klinisk immunologi og infeksjonssykdommer	Ingvild Nordøy

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_141

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.9.2020 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 205-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_138 Topikal oksygenterapi til behandling av kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår (eks. på produkt: Natrox® Oxygen Therapy) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omhandler et medisinsk utstyr utviklet for topikal (direkte på huden) tilførsel av oksygenberiket luft til kroniske diabetiske fotsår eller andre kroniske sår.
- Utstyret består av en liten batteridrevet bærbar oksyngengenerator på størrelse med en mobiltelefon som leverer luft med 98% oksygenmetning direkte over sårflaten.
- Per i dag ser det ut til at en type utstyr dominerer (Natrox®), men kan ikke utelukkes at det finnes liknende utstyr. Det er ikke klart hvordan eller i hvilket omfang dette benyttes i EU/EØS, men det er blant annet beskrevet en kasuistikk utgått fra Karolinska Institutet i Sverige og studier fra Storbritannia og Frankrike. Det kan ikke utelukkes at utstyret eller liknende utstyr brukes i Norge i dag. Det finnes også andre metoder utenom topikal oksygenterapi som er å ment å gi økt oksygentilførsel til sår f.eks. hemoglobinspray som virker å være studert i mindre grad.
- Metoden er tenkt som supplement til standard sårbehandling.
- Dagens behandling består bl.a. av prinsipper om trykkavlastning, lokal sårbehandling, tiltak mot infeksjon, tiltak for gjenoppretting av sirkulasjon. Å øke tilgangen på oksygen har viktige fysiologiske effekter i oksygenfattig vev og er en velkjent metode. I Norge finnes Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (Haukeland universitetssykehus) som utvalgte pasienter med kroniske sår pga. redusert mikrosirkulasjon kan henvises til. Det krever poliklinisk behandling fem dager i uken i alt fra to til seks uker.
- Forekomst av legg- og fotsår er omtrent 0,1-1,0 % i befolkningen. Omkring 270.000 personer i Norge (5% av befolkningen) er diagnostisert med diabetes. Antas at 15-25% av alle med diabetes vil utvikle diabetiske fotsår.
- Det foreligger minst åtte systematiske oversikter og ett metodevarsel fra NICE de siste fem årene som undersøker Topical oxygen therapy. Fire av de inkluderte studiene i de systematiske oversiktene beskriver bruk av utstyret Natrox® i tillegg til standard sårbehandling. Alle fire indikerer effekt ved bruk av Natrox® på sårtilheling.
- Topikal oksygentilførsel til sårflaten har vært kjent i mer enn 50 år, men fått varierende anerkjennelse som behandlingsmetode pga. mangler ved evidensgrunnlaget.
- Folkehelseinstituttet foreslår en hurtig metodevurdering som beslutningsstøtte for hvorvidt dette medisinske utstyret skal anbefales som supplement til eksisterende sårbehandling i spesialisthelsetjenesten.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (1) - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2022_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

1.1 Oppsummering

Sykdommen:

Et kronisk sår er et åpent sår uten normal tilheling, altså mindre enn 50 % sårreduksjon etter 4 ukers varighet. Underliggende sykdom, ernæringsstatus, røyking, og høy alder er blant risikofaktorer. Behandlingen er ressurskrevende og tar utgangspunkt i primær årsak, samt å forebygge komplikasjoner som infeksjon og smerter (1, 2). Det benyttes hovedsakelig prinsipper som trykkavlastning, lokal sårbehandling, tiltak mot infeksjon, tiltak for gjenoppretting av sirkulasjon, metabolsk kontroll, og pasientopplæring (1). I ytterste konsekvens fører fotsår til kirurgisk amputasjon i underekstremitet (3). Forekomst av kroniske sår er betydelig:

- Forekomst av legg- og fotsår er omtrent 0,1-1,0 % i befolkningen (2). Av kroniske legg- og fotsår, anslås at 60–70 % hovedsakelig er forårsaket av venøs insuffisiens, 5–10 % av arteriell insuffisiens, og 15–20 % en kombinasjon av venøse og arterielle faktorer (2).
- Diabetes er blant de vanligste folkesykdommene, og har økende forekomst (4). Man antar at 15–25 % av alle med diabetes vil utvikle et diabetisk fotsår. Det er en sterk anbefaling om rask henvisning til oppfølging av diabetiske fotsår i multidisciplinært fotsårteam i spesialisthelsetjenesten (3, 5), da slik behandling blant annet har vist reduksjon i antall amputasjoner (3). En svensk studie (2000) har estimert at kostnaden ved behandling av et diabetisk fotsår ligger på mer enn 150.000 norske kroner (6).
- I norske sykehus har studier vist en forekomst av trykksår (alle alvorlighetsgrader) på om lag 18 % blant voksne pasienter (7, 8). Rundt 7 % av disse er grad II-IV (mer alvorlig) med større risiko for å bli kronisk.

Metoden:

NATROX® Oxygen Wound Therapy er et medisinsk utstyr utviklet for topikal (direkte på huden) tilførsel av oksygenberiket luft til kroniske diabetiske fotsår eller andre kroniske sår. Utstyret består av en liten bærbar oksyngengenerator («mobiltelefonstørrelse») koblet til en tynn, fleksibel slange som leverer luft med 98 % oksygenmetning direkte over såroverflaten. Metoden benyttes som supplement til standard sårbehandling.

Det å øke tilgangen på oksygen har viktige fysiologiske effekter i oksygenfattig vev, og er en velkjent metode (9, 10). I Norge har vi for eksempel en Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (Haukeland universitetssykehus), som utvalgte pasienter med kroniske sår på grunn av redusert mikrosirkulasjon, kan henvises til (1, 11). Det krever poliklinisk behandling fem dager i uken i alt fra to til seks uker (11).

Dersom det finnes utstyr for topikal oksygentilførsel som både viser effekt på sårtilheling, er sikkert og enkelt i praktisk bruk, kan det være et potensielt viktig supplement i behandlingen av kroniske sår.

Dokumentasjonsgrunnlaget

Ut fra 8 systematiske oversikter (9, 12-17) og ett metodevarsel fra NICE (18) om effekten av topikal oksygenterapi, fant vi 4 kliniske studier som har undersøkt NATROX® Oxygen Wound Therapy i tillegg til standard sårbehandling. Alle 4 indikerer effekt ved bruk av NATROX på sårtilheling. Majoriteten av pasientene hadde kroniske diabetiske sår, mens én studie hadde mikset populasjon. Det er også funnet pågående studier.

Anbefalingen

NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en hurtig metodevurdering som beslutningsstøtte for hvorvidt dette medisinske utstyret skal anbefales som supplement til eksisterende sårbehandling i spesialisthelsetjenesten. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig for en metodevurdering.

Populasjon: Personer med kroniske diabetisk fotsår eller andre kroniske sår		Komparator: Dagens behandling/standard sårbehandling uten tiltak med oksygentilførsel	
Intervensjon: NATROX® Oxygen Wound Therapy i tillegg til standard sårbehandling		Utfall: Effekt (andel med fullstendig sårtilheling; tid til sårtilheling; endring i sårareal (cm ²); andel sårinfeksjoner; andel kirurgiske tiltak inkl. amputasjoner; død; livskvalitet), sikkerhet, bivirkninger, kostnader	
Forslag til fagekspert:			
1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Endokrine sykdommer 2: Hudsykdommer		Underområde: Velg eventuelt underområde
			☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☐ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode	
Kommentar: Produktinformasjonsside: https://www.natroxwoundcare.com/natrox-o2/		Kommentar: Det er ikke klart hvordan eller i hvilket omfang NATROX® Oxygen Wound Therapy benyttes i EU/EØS, men det er blant annet beskrevet en kasuistikk utgått fra Karolinska Institutet i Sverige og studier fra Storbritannia og Frankrike.	
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☐ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt	
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en hurtig metodevurdering. Se vurdering i punkt 2.3 under.			

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

2. Punktoppsummering

ID2022_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

2.1 Om metoden

NATROX® Oxygen Wound Therapy:

- baserer seg på prinsippet topikal oksygenterapi av kroniske sår
- brukes i tillegg til standard sårbehandling
- består av et lite batteridrevet (oppladbart) apparat som genererer oksygen og leverer oksygenberiket luft over sårbunnen.

Apparatet utvinner og konsentrerer oksygen fra luftfuktigheten. Gjennom en tynn plastslange med en fordelingsenhet i enden som legges over såret, leverer apparatet en konstant strøm (15 ml/time) av 98 % oksygen til sårbunnen. Apparatet er lett og kan enkelt følge med/bæres av pasienten.

- er CE-merket, og FDA godkjent

Studier indikerer ingen flere bivirkninger eller uheldige hendelser enn det som er forbundet med standard sårbehandling. Internasjonale eksperter ser muligheten for også å kunne bruke utstyret utenfor sykehus; relevans også i primærhelsetjenesten.

NATROX® Oxygen Wound Therapy synes å være det utstyret til topikal oksygenterapi ved kroniske sår som dominerer i Europa. Vi er ikke kjent med liknende utstyr, men kan ikke utelukke at slikt finnes.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Det foreligger minst 8 systematiske oversikter (9, 12-17) og ett metodevarsel (NICE, 2020)(18) fra de siste fem årene som undersøker effekten av Topical oxygen therapy:

- Fire av de inkluderte studiene (10, 19-21) i de systematiske oversiktene beskriver bruk av utstyret NATROX® Oxygen Wound Therapy spesielt.
- NICE metodevarselet det aktuelle utstyret i 2020 (18). Konklusjon fra NICE: *“Main points from the evidence summarised in this briefing are from 3 studies, a randomised controlled trial and 2 observational studies – a total of 172 adults in secondary care. They show that NATROX effectively treats a range of chronic wounds and is more effective than standard care in people with grade 2 and grade 3 diabetic foot ulcers. The evidence indicates oxygen therapy could be effective for non-healing wounds. But more clinical evidence on larger cohorts of patients is needed from controlled trials and larger real-world populations to establish its effectiveness.*

Det er i 2021 tilkommet en «mellomstor» RCT (21) der NATROX ble brukt, og som virker godt gjennomført.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- NATROX® Oxygen Wound Therapy vil egne seg for en metodevurdering som beslutningsstøtte for hvorvidt dette medisinske utstyret skal anbefales som supplement til eksisterende sårbehandling i vår spesialisthelsetjeneste.
- Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig.
- Det er også identifisert pågående kliniske studier der utstyret benyttes.
- En rekke systematiske oversikter gir inntrykk av stor interesse for prinsippene rundt topikal oksygenterapi ved kroniske sår
- Det kan ikke utelukkes at utstyret eller annet liknende utstyr er i bruk i Norge. Det finnes også andre metoder utenom topikal oksygenterapi som er ment å gi økt oksygentilførsel til sår, slik som hemoglobinspray som virker å være studert i mindre grad. Det er ikke tatt med i dette metodevarselet.
- Helseøkonomiske forhold ved en eventuell metodevurdering er lite studert/evaluert. Kostnadene forbundet med NATROX® Oxygen Wound Therapy er avhengig av hvordan metoden skulle implementeres (poliklinisk/primærhelsetjenesten/hjemmebruk) og til hvilken grad man kan bruke eksisterende tjenester til å utvide det eksisterende tilbudet. Om effekt er godt dokumentert kan det analyseres hvordan intervensjonen kan påvirke ressursbruk i helsetjenesten som sykepleierressurser, liggetid i sykehus, materiell til sårstell, antibiotikabruk, og i beste fall også behov for kirurgiske inngrep, inkludert amputasjoner.
- Det ville være nyttig om fagmiljøene gjøres kjent med metodevarselet. Det vil være en viktig informasjon for fagmiljøene, og kan kanskje bidra til en bredere diskusjon om praksis for flere varianter av oksygenbehandling for kroniske sår.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

Generisk navn	
Produktnavn	NATROX® Oxygen Wound Therapy
Produsenter	Inotec AMD Ltd.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	NATROX® Oxygen Wound Therapy er utviklet for topikal (direkte på huden) oksygentilførsel til diabetiske fotsår eller andre kroniske sår. Utstyret består av en liten bærbar oksyngengenerator på størrelse med en mobiltelefon. Den er koblet til en tynn, fleksibel slange som leverer oksygenberiket (98 %) luft (15 ml/time) direkte til såroverflaten.
Potensiell nytte	NATROX® Oxygen Wound Therapy skal være enkelt og praktisk å bruke, kan være med pasienten «hvor som helst», og kan gjøre oksygenbehandling som ledd i sårterapien lett tilgjengelig. Det kan tenkes å være et potensielt viktig supplement i behandlingen av kroniske sår, som potensielt medfører besparelser for ressursbruk knyttet til komplikasjoner.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	NATROX® Oxygen Wound Therapy virker trygt å bruke, og uten større risiko sammenliknet med dagens behandling. Siden det er batteridrevet, må det sikres (av personell) at den ikke stopper. Knekk/obstruksjon på plastslangen kan antakelig forekomme slik at effekten av oksygenet uteblir.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Sykdommen: Diabetes er en av de vanligste folkesykdommene vi har, og forekomsten er økende. Omkring 270 000 personer i Norge er diagnostisert med diabetes, det vil si 5 % av befolkningen. Av disse har 23 000 diabetes type 1. I tillegg anslås det at om lag 60 000 har uoppdaget diabetes. Man antar at 15–25 % av alle med diabetes vil utvikle et diabetisk fotsår. Årsak henger sammen med diabetiske senkomplikasjoner som nevropati, arteriell svikt, immunopati, vevsforandringer og skjelettforandringer. I ytterste konsekvens fører diabetisk fotsår til kirurgisk amputasjon i underekstremitet (3). En studie fra Trondheim viste at andelen kompliserte diabetiske fotsår som resulterte i amputasjon sank etter etablering av multidisiplinært fotsårteam (3)). Utenom diabetisk sår, forekommer andre kroniske sår (definert som mindre enn 50 % sårreduksjon over 4 uker) oftest hos eldre eller hos personer med underliggende nevrologisk skade eller sykdom. Behandlingsprinsippene er i stor grad de samme som for diabetiske sår. • Forekomst av legg- og fotsår er omtrent 0,1-1,0 % i befolkningen (2). • I norske sykehus har studier vist en forekomst av trykksår (alle alvorlighetsgrader) på om lag 18 % blant voksne pasienter (7, 8). Rundt 7 % av disse er grad II-IV (mer alvorlig) med større risiko for å bli kronisk.
Dagens behandling	Behandlingen av etablerte fotsår består hovedsakelig i prinsipper om trykkavlastning, lokal sårbehandling, tiltak mot infeksjon, tiltak for gjenoppretting av sirkulasjon, metabolsk kontroll, og pasientoppfølging (1). I de norske retningslinjene for diabetes er det nå en sterk anbefaling om rask henvisning til oppfølging av diabetiske fotsår i multidisiplinært fotsårteam i spesialisthelsetjenesten (3). Det å øke tilgangen på oksygen har viktige fysiologiske effekter i oksygenfattig vev (9, 10). Det eksisterer ulike behandlingsmetoder for oksygenbehandling. I Norge har vi for eksempel en Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (Haukeland universitetssykehus), som utvalgte pasienter med kroniske sår på grunn av redusert mikrosirkulasjon, kan henvises til (1, 11). Det krever poliklinisk behandling fem dager i uken i alt fra to til seks uker (11). Topikal oksygentilførsel til såroverflaten har vært kjent i mer enn 50 år, men har fått varierende anerkjennelse som behandlingsmetode på grunn av mangler ved evidensgrunnlaget (13). De senere årene har man lyktes i å gjennomføre effektstudier, og prinsippene for Topikal oksygentilførsel som del av fotsårbehandlingen har fått ny interesse. Vi har ikke funnet informasjon om at NATROX eller liknende utstyr brukes i Norge, men vi kan ikke utelukke at det allerede er i bruk.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

- Serena og medarbeidere (2021) fra USA gjennomførte studien: *Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial* (21) [NCT03905863](#). I alt 145 pasienter med diabetiske sår ble randomisert til standard sårbehandling med tillegg av topikal oksygenterapi ved bruk av NATROX utstyret (tiltaksgruppe) eller kun standard sårbehandling (kontrollgruppe). Hovedutfallsmålene var 1) antall deltakere som fikk komplett sårtilheling innenfor en periode på 12 uker, og 2) den prosentvise endringen i sårstørrelse ved 12 uker sammenliknet med baseline. Resultatene viste signifikant forskjell mellom gruppene for begge utfallene i favør av tiltaksgruppen.
- Yu og medarbeidere (2016) publiserte den kanadiske studien: *Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers* (20) [NCT02599805](#). Tjue pasienter med diabetisk sår ble tilfeldig fordelt til standard sårbehandling med tillegg av topikal oksygenterapi ved bruk av NATROX utstyret (tiltaksgruppe) eller kun standard sårbehandling (kontrollgruppe). Hovedutfallsmålene var 1) full sårtilheling, og 2) endringen i sårstørrelse ved 8 uker sammenliknet med baseline. Resultatet viste signifikant forskjell mellom gruppene for begge utfallene i favør av tiltaksgruppen for grad II og III sår. For mindre alvorlige sår (grad I) var det ikke forskjell mellom gruppene. I NICEs' metodevarsel har studien blitt vurdert å ha høy metodisk kvalitet.
- Hayes og medarbeidere (2018) fra Storbritannia gjennomførte observasjonsstudien: *Topical oxygen therapy promotes the healing of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study* (19). Ti pasienter med diabetisk fotsår av gjennomsnittlig varighet på 46 uker, fikk NATROX Topical oxygen therapy i tillegg til standard sårbehandling. Resultatene viste en reduksjon i såromfang ved åtte ukers behandling, apparatet ble godt tolerert, og det ble også registrert noe reduksjon i smerter.
- Kaufman og medarbeidere (10) gjennomførte en prospektiv observasjonsstudie i Israel og publiserte artikkelen: *Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience*. De inkluderte 100 personer som fordelte seg slik: 48 venøse leggsår, 27 arterielle sår, 13 diabetiske fotsår og 12 andre sår (traumer, brannsår, post-operative sår og trykkskader). Alle fikk NATROX i tillegg til standard sårbehandling. I NICEs' metodevarsel har studien blitt vurdert å ha lav metodisk kvalitet.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Hayes (se punkt 4.1), står fortsatt som pågående studie				ISRCTN13815433	Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Yu (se punkt 4.1) står fortsatt som pågående studie				NCT02599805	End: Desember 2016; Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Serena (se punkt 4.1) står fortsatt som pågående studie				NCT03905863	Antakelig avsluttet med den ene artikkelen over
Personer over 18 år med kronisk sår	Natrox topical oxygen therapy i tillegg til standard sårbehandling	Ingen	Paseinterfaringer med Natrox; Compliance	ISRCTN17337965 ANODE	Tentativ sluttdato 30.11.2022

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen norske metodevurderinger
Metodevurdering /	Ikke funnet internasjonal metodevurdering

systematiske oversikt - internasjonalt -	
Metodevarsel	NATROX oxygen wound therapy for managing diabetic foot ulcers and complex or chronic non-healing wounds; National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2020) (18).
Publikasjoner ved revurdering	
4.5 Referanser	

5. Versjonslogg

ID2022_xx NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.10.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

- Gürgen M, Kaal A, E W. Diabetiske fotsår. Tidsskriftet den norske legeforening. 2005;125:899-902.
- Slagsvold C-E, Stranden E. Venøse leggsår. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005.
- Witso E, Lium A, Lydersen S. Lower limb amputations in Trondheim, Norway. Acta Orthop. 2010;81(6):737-44.
- Folkehelseinstituttet. Diabetes i Norge 2014 [updated 2021. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/diabetes/>.
- Helsedirektoratet. Henvisnings og oppfølging av diabetiske fotsår i multidisiplinært fotsårteam 2016 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/diabetisk-fot-og-nevropati#henvisning-og-oppfolging-av-diabetiske-fotsar-i-multidisiplinaert-fotsar-team>.
- Henriksson F, Agardh CD, Berne C, Bolinder J, Lönnqvist F, Stenström P, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. Journal of internal medicine. 2000;248(5):387-96.
- Børsting TE, Tvedt CR, Skogestad IJ, Granheim TI, Gay CL, Lerdal A. Prevalence of pressure ulcer and associated risk factors in middle-and older-aged medical inpatients in Norway. Journal of clinical nursing. 2018;27(3-4):e535-e43.
- Bredesen IM, Bjørø K, Gunningberg L, Hofoss D. The prevalence, prevention and multilevel variance of pressure ulcers in Norwegian hospitals: a cross-sectional study. International journal of nursing studies. 2015;52(1):149-56.
- Sun XK, Li R, Yang XL, Yuan L. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2022.
- Kaufman H, Gurevich M, Tamir E, Keren E, Alexander L, Hayes P. Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience. J Wound Care. 2018;27(7):426-33.
- HelseBergen. Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling: Helse Bergen, Haugkeland universitetssykehus; [Available from: <https://helse-bergen.no/avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/nasjonal-behandlingsteneste-for-elektiv-hyperbar-oksygenbehandling>.
- Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical Oxygen Therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. Health Sciences Review. 2022:100028.
- Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Wound Care. 2022.
- Connaghan F, Avsar P, Patton D, O'Connor T, Moore Z. Impact of topical oxygen therapy on diabetic foot ulcer healing rates: a systematic review. J Wound Care. 2021;30(10):823-9.
- Nataraj M, Maiya AG, Karkada G, Hande M, Rodrigues GS, Shenoy R, et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers-a systematic review. Review of Diabetic Studies. 2019;15(1):74-82.
- Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2021;38(8):e14585.
- Vas P, Rayman G, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. Diabetes-Metab Res. 2020;36.

18. (NICE); NATROX oxygen wound therapy for managing diabetic foot ulcers and complex or chronic non-healing wounds 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib208/resources/natrox-oxygen-wound-therapy-for-managing-diabetic-foot-ulcers-and-complex-or-chronic-nonhealing-wounds-pdf-2285965397800645>].
19. Hayes PD, Alzuhir N, Curran G, Loftus IM. Topical oxygen therapy promotes the healing of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *J Wound Care*. 2017;26(11):652-60.
20. Yu J, Lu S, McLaren AM, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2016;24(6):1066-72.
21. Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care*. 2021;30(Sup5):S7-S14.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_138 NATROX® Oxygen Wound Therapy for topikal oksygenterapi ved kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår	
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.	Kroniske sår (sår som består ut over 3 mndr) kan skyldes en rekke ulike tilgrunnliggende årsaker, og det er den tilgrunnliggende årsaken som må behandles: Kompresjon ved venøs insuffisiens, revaskularisering ved arteriell insuffisiens, avlastning ved trykksår, immunterapi ved immunologiske sår, hyperbar oksygenbehandling ved sykdom i mikrosirkulasjonen (sår i bestrålt vev og diabetiske fotsår med mikroangiopati). Diabetiske fotsår kan skyldes trykk, ischemi, mikroangiopati og tiltak må rettes mot årsaken i tillegg til at disse pasientene må ha god metabolsk kontroll. I tillegg får alle pasienter med kroniske sår optimal lokal sårbehandling basert på evt tilstedeværelse av nekroser, infeksjon, grad av sekresjon og bevaring av omliggende hud. Komparator må være kronisk sår av samme tilgrunnliggende årsak, med optimal behandling av grunntilstanden og optimal lokalbehandling. Dersom metoden mener å bedre oksygentrykk i vevet, bør dette evalueres med måling av transkutant oksygentrykk (TcpO₂) før og etter behandling. Sår som tilheler etter lang tid vil som oftest recidivere dersom det ikke er mulig å komme til mål med behandling av den tilgrunnliggende tilstanden. Det er derfor viktig å ha minst et års observasjonstid.
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?	Det er svært usikkert om det er behov for metoden. Metoden vil være en tilleggsbehandling til annen lokalbehandling. Metoden er ikke et alternativ til hyperbar oksygenbehandling, da det leverte oksygentrykket ikke vil kunne utløse samme mekanismer som hyperbar hyperoksi.

Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Slik metoden er presentert, vil den ikke bidra til behandling av grunnlidelsen. Som lokalbehandling vil den være aktuell der man kan påvise lave oksygentrykk lokalt rundt såret dersom metoden kan vise økning i oksygentrykket i vevet under såroverflaten.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Man oppnår vanligvis tilheling av 90% av kroniske sår. De gjenværende har oftest flere kompliserende tilstander. Den viktigste behandling ved et kronisk sår er å behandle grunnlidelsen. Det er lite vitenskapelig dokumentasjon for metoden på det nåværende tidspunkt og det er vesentlige metodiske svakheter i de publiserte studiene.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Det finnes flere ulike systemer for topikalt oksygen.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Seksjon for hyperbarmedisin, Yrkesmedisinsk avd. Innspillet er diskutert i sykehusets tverrfaglige gruppe for sårbehandling.	Guro Vaagbø Seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_138

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 206-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Er kirurgisk skylling med antibiotika bedre enn skylling uten bruk av antibiotika eller ingen skylling?
- I forbindelse med kirurgiske inngrep benyttes av og til antiseptiske væsker, antibiotika eller saltvannsløsninger for å skylle gjennom operasjonssåret. Formålet med dette er å forebygge infeksjon ved at løst materiale og bakterier skylles bort.
- Kirurgisk skylling benyttes ved en rekke ulike inngrep som øre-nese-hals-kirurgi, ortopedisk kirurgi og gastrokirurgi.
- Hvorvidt kirurgisk skylling er en sikker og god metode, er usikkert. Det kan tenkes at inflammatoriske celler som er viktige for sårtilhelingsprosessen skylles bort. Ved skylling med antibiotika kan det tenkes at tilhelingsprosessen bremses og at friskt vev ødelegges gjennom å drepe gunstige mikrober.
- Overforbruk av antibiotika kan føre til resistensproblematikk.
- I Canada har Canadian Journal of Health Technologies (CADTH) gjort en kunnskapsoppsummering (såkalt «rapid review») hvor de har gjennomgått dokumentasjonen på klinisk effekt av skylling med antibiotika i operasjonssår.
- I arbeidet fra Canada fant de at de fleste studiene viste at skylling med antibiotika var bedre eller ikke demonstrerte noen forskjell. Resultatene sprikte, og noen studier viste også at infeksjonsrisikoen økte ved skylling med antibiotika. Forfatterne etterspør forskning av bedre kvalitet for å konkludere. I retningslinjene fra NICE fra 2019 anbefales ikke bruk av antibiotika for skylling, men studiene anbefalingene bygger på er gamle (fra før 2008).
- Vi kjenner ikke til hvor utbredt bruken av skylling med antibiotika er i den norske helsetjenesten.
- Kan tenke seg betydelige potensielle kostnadsbesparelser dersom prosedyren viser seg å forebygge infeksjoner (eller motsatt; hvis prosedyren viser seg å øke infeksjonsrisiko slik at man slutter med dette).
- Resultatene fra CADTH kan tenkes å være av interesse for de kliniske fagmiljøene og dette vil etter Folkehelseinstituttets syn være aktuelt å formidle. Dette kan i så fall løses i formatet av en forenklet metodevurdering med formidling av resultatene fra CADTH, eventuelt med tillegg av en forenklet kostnadsbeskrivelse.
- Det vil være mulig å gjøre en fullstendig metodevurdering av problemstillingen. Imidlertid anses merkostnadene knyttet til intervensjonen som nærmest neglisjerbare, og eventuelle kostander/besparelser knyttet til effekt på postoperative infeksjoner er svært usikker. I lys av funnene fra den kanadiske rapporten, mener vi at dette er bedre egnet som en formidlingssak. Det er allerede gjort et omfattende arbeid i kanadiske rapporten, og hvis det er ønskelig kan funnene formidles i en forenklet metodevurdering av effekt og sikkerhet, eventuelt med tillegg av en enkel kostnadsbeskrivelse dersom dette anses å være av interesse for de kliniske fagmiljøene.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

- Helse Vest RHF: Innspill (2) – se vedlegg.

NYE METODER

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus.

-Ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon

1.1 Oppsummering

Problemstilling

I forbindelse med kirurgiske inngrep benyttes av og til antiseptiske væsker, antibiotika eller saltvannsløsninger for å skylle gjennom operasjonssåret. Formålet med dette er å forebygge infeksjon ved at løst materiale og bakterier skylles bort. Kirurgisk skylling benyttes ved en rekke ulike inngrep som øre-nese-hals-kirurgi, ortopedisk kirurgi og gastrokirurgi. Hvorvidt dette er en sikker og god metode, er usikkert. Det kan tenkes at inflammatoriske celler som er viktige for sårtilhelingsprosessen skylles bort. Ved skylling med antibiotika kan det tenkes at tilhelingsprosessen bremses og at friskt vev ødelegges gjennom å drepe gunstige mikrober. Overforbruk av antibiotika kan også føre til resistensproblematikk.

Dokumentasjon

I Canada har Canadian Journal of Health Technologies (CADTH) gjort en kunnskapsoppsummering (såkalt «rapid review») hvor de har gjennomgått dokumentasjonen på klinisk effekt av skylling med antibiotika i operasjonssår. De har også oppsummert retningslinjer som omhandler dette. Vi har tatt utgangspunkt i dette arbeidet i utarbeidelsen av dette metodevarselet.

CADTH identifiserte 5 systematiske oversikter publisert fra 2018 til 2021 som inkluderte opptil 20 randomiserte studier av kirurgisk skylling med antibiotika. I tillegg inkluderte de 7 randomiserte studier fra 2018 til 2021, hvorav den største inkluderte nærmere 20 000 pasienter. Studiene undersøkte 20 ulike antibiotikatyper. De fant også guidelines fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) med siste oppdaterte versjon fra 2019, som omhandler forebygging og behandling av infeksjon i operasjonssår. Her omtales bruk av skylling av operasjonssåret, men det gis ikke anbefalinger som går spesifikt på skylling med antibiotika.

Eventuelt videre arbeid

Er kirurgisk skylling med antibiotika bedre enn skylling uten bruk av antibiotika eller ingen skylling? Dersom andre typer infeksjonsforebyggende tiltak er like effektive og sikre for gitte kirurgiske tiltak og pasientpopulasjoner, vil det være viktig for justering av praksis.

Vi kjenner ikke til hvor utbredt bruken av skylling med antibiotika er i den norske helsetjenesten. Vi anser merkostnadene ved denne prosedyren å være begrenset og at den i hovedsak vil være knyttet til kostnaden ved medikamentet. Tidsbruken for operatør er begrenset, og sammenlignet med skylling med andre væsker, vil den være sammenlignbar. Man kan tenke seg betydelige potensielle kostnadsbesparelser dersom prosedyren viser seg å forebygge infeksjoner (eller motsatt; hvis prosedyren viser seg å øke infeksjonsrisiko slik at man slutter med dette). I arbeidet fra Canada fant de at de fleste studiene viste at skylling med antibiotika var bedre eller ikke demonstrerte noen forskjell. Resultatene sprikte, og noen studier viste også at infeksjonsrisikoen økte ved skylling med antibiotikaløsninger. Forfatterne etterspør forskning av bedre kvalitet for å konkludere. I retningslinjene fra NICE anbefales ikke bruk av antibiotika for skylling, men studiene anbefalingene bygger på er gamle (fra før 2008).

Resultatene fra CADTH kan tenkes å være av interesse for de kliniske fagmiljøene og dette vil etter vårt syn være aktuelt å formidle. Dette kan i så fall løses i formatet av en forenklet metodevurdering med formidling av resultatene fra CADTH, eventuelt med tillegg av en forenklet kostnadsbeskrivelse.

Populasjon: Personer som gjennomgår kirurgi (alle typer)	Komparator: Standard behandling, skylling med andre væsker som ikke er antibiotika (f.eks. saltvannsløsninger og antiseptiske midler), og /eller tillegg av profylaktisk antibiotika gitt intravenøst
Intervensjon: Sårskylling med antibiotika i forbindelse med kirurgisk inngrep (alle typer)	Utfall: 1) Klinisk effekt inkludert postoperative infeksjoner, sårtilheling, liggetid i sykehus, sikkerhet 2) Retningslinjer med anbefalinger om skylling med antibiotika i operasjonssår

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Hovedområde: 1: Mage- og tarmsykdommer 2: Øre-, nese- og halssykdommer 3: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer	Velg eventuelt underområde ☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

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

1.8 Bestillingsanbefaling

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

Kommentar: Det vil være mulig å gjøre en fullstendig metodevurdering av problemstillingen. Imidlertid anses merkostnadene knyttet til intervensjonen som nærmest neglisjerbare, og eventuelle kostander/besparelser knyttet til effekt på postoperative infeksjoner er svært usikker. I lys av funnene fra den kanadiske rapporten, mener vi at dette er bedre egnet som en formidlingssak. Det er allerede gjort et omfattende arbeid i denne rapporten, og hvis det er ønskelig kan funnene formidles i en forenklet metodevurdering av effekt og sikkerhet, eventuelt med tillegg av en enkelt kostnadsbeskrivelse dersom dette anses å være av interesse for de kliniske fagmiljøene.

2. Punktoppsummering

ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon

2.1 Om metoden

- Se punkt 1.1.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Se punkt 1.1.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Se punkt 1.8.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon

Generisk navn	For eksempel bacitracin, vancomycin, cefalozin, gentamicin, metronidazole, clindamycin, ceftriaxone
Produktnavn	
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Kirurgisk skylling av operasjonssår benyttes intraoperativt med hensikt å forebygge infeksjon. Den antatte effekten er at antallet uønskede mikrober, løst materiale og avfallsstoffer fjernes. Ulike midler benyttes for skylling, som for eksempel saltvannsløsninger, klorheksidin og antibiotika i væskeform.
Potensiell nytte	Hensikten er å forebygge infeksjon i operasjonssåret.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Selve prosedyren er vanligvis helt ukomplisert, men effekten av å skylle med antibiotika kan tenkes å ikke være så gunstig som antatt. Det kan tenkes at antiinflammatoriske celler som er viktige for sårtilhelingsprosessen blir skylt bort. I tillegg kan det tenkes at antibiotika kan ha en uheldig effekt gjennom å skade friskt vev og dermed bremse sårtilhelingsprosessen. I tillegg kommer aspektet med overforbruk av antibiotika og resistensproblematikk inn.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	En vanlig definisjon på en postoperativ sårinfeksjon er en infeksjon som oppstår i relasjon til et kirurgisk inngrep innen 30 dager etter inngrepet, eller innen 90 dager etter inngrepet ved implantatkirurgi (1;2). Årsakene til infeksjoner er sammensatte. Individuelle faktorer som f.eks. røyking, alder, ernæringsstatus, immunstatus, annen morbiditet spiller inn (3). I tillegg har forhold ved selve operasjonen også betydning, som for eksempel type operasjon, operasjonstid, bruk av forebyggende antibiotikabehandling, hygieniske forhold ved pasient, utstyr, luft og personale (4). Postoperative infeksjoner fører til økt sykkelighet og dødelighet, utgjør en stor belastning på helsevesenet og er forbundet med betydelige samfunnskostnader (4;5). Det er den vanligste årsaken til reinnleggelse etter kirurgiske inngrep (6). I perioden 2005–2010 var punktprevalensen av postoperative sårinfeksjoner hos sykehusinnlagte på mellom 1,5 og 2,1 % i Norge (7). Forekomsten varierer betydelig etter type operasjon og tilstedeværelse av risikofaktorer. Ved gastrokirurgiske inngrep er for eksempel komplikasjonsfrekvensen på ca. 10 %, mens ved protese kirurgi er forekomsten betydelig lavere, i størrelsesorden 0,7 til 1,7 % (1).
Dagens behandling	Kirurgisk skylling benyttes ved mange ulike operasjoner og innen en rekke fagdisipliner, som for eksempel ortopedi, gastrokirurgi og øre-nese-hals-kirurgi. Det benyttes først og fremst usystematisk uten at det finnes standardiserte prosedyrer for dette. Ofte gjøres det etter en skjønnsmessig vurdering av operatøren.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Dokumentasjonen som listes opp her kommer fra søket gjort i den kanadiske rapporten. De søkte etter publikasjoner på engelsk fra perioden 1. januar 2011 til 30. september 2021. Vi har altså ikke gjort egne søk.

I CADTH-søket ble det søkt etter metodevurderinger (HTAs), systematiske oversikter, metaanalyser, nettverksmetaanalyser, randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier og retningslinjer (8). De søkte ikke etter pågående kliniske studier, punkt 4.2 står derfor tomt. Totalt fant de 13 relevante publikasjoner. Det var 5 systematiske oversikter, 7 randomiserte kontrollerte studier og ett funn av evidens-baserte retningslinjer.

Systematiske oversikter: De fem systematiske oversiktene var fra perioden 2018-2021. Antall inkluderte pasienter i de systematiske oversiktene varierte betydelig, fra 14 til nærmere 9 000 pasienter. Den største oversikten inkluderte 20 randomiserte kontrollerte studier. Oppfølging var fra 8 dager til 1 år.

Randomiserte studier: De syv randomiserte studiene var publisert mellom 2018 og 2021. Antallet deltagere var fra 30 til nærmere 20 000, og oppfølging varierte fra 1 uke til 606 dager.

Retningslinjer: Temaet omtales i retningslinjer fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) på forebygging og behandling av infeksjon i operasjonssår. Siste oppdatering er fra 2019, forrige versjon var fra 2008. I retningslinjen gis det ikke spesifikke anbefalinger for antibiotika, men de gir anbefalinger for sårskylling og bruk av aseptiske midler og antibiotika før lukking av operasjonssåret.

Funn i rapporten: I den kanadiske rapporten fant de at de fleste studiene viste at skylling med antibiotika var bedre eller ikke viste noen forskjell sammenlignet med skylling med andre typer væsker eller ingen skylling. Resultatene sprikte, og noen studier viste også at infeksjonsrisikoen økte ved skylling med antibiotikaløsninger. Forfatterne etterspør forskning av bedre kvalitet for å konkludere. I retningslinjene fra NICE anbefales ikke bruk av antibiotika for skylling, men studiene anbefalingen bygger på er gamle (fra før 2008).

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Se punkt 4.1.
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert (vi har gjort egne enkle handsøk på dette)

Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant
4.5 Referanser	

5. Versjonslogg	
ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon	
5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
30.09.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Referanser

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Surgical site infections. Stockholm: ECDC. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surgical-site-infections-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36(5):309-32.
3. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. PLoS One 2013;8(12):e83743.
4. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. Lancet Infect Dis 2016;16(12):e276-e87.
5. Anderson DJ. Surgical site infections. Infect Dis Clin North Am 2011;25(1):135-53.
6. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams MV, et al. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. Jama 2015;313(5):483-95.
7. Helsedirektoratet: Om postoperative sårinfeksjoner[lest 17.12.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/hud-og-blotdelsinfeksjoner/postoperative-sarinfeksjoner/om-postoperative-sarinfeksjoner>
8. Antibiotic solutions for surgical irrigation. Canadian Journal of Health Technologies: CADTH; 2022. 2. 2. Tilgjengelig fra: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rc1408>

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon	
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.	Vi bruker ikke antibiotika når vi skyller sårene, kun normal NaCl.
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.	Vi tror at lokal behandling av sår i form av skyll med antibiotika øker faren for resistens- og allergiutvikling. I tillegg er kontakttiden med såret hvis en skyller med antibiotika alt for kort for å kunne oppnå en tilstrekkelig og varende antibakteriell effekt i motsetning til bruk av f.e gentamycin kuler som f.e. ortopedene bruker hvor AB avgis kontinuerlig over en lengre tidsrom på flere dager.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For 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)
Stavanger universitetssjukehus	Gastrokirurgisk avdeling	Jens-Christian Knapp, avdelingsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon	
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.	- Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus (publisert 2013, er under oppdatering) anbefaler ikke skylling med antibiotikaløsninger, eller annen lokal administrasjon av antibiotikum profylaktisk i operasjonssåret. Det kan likevel ikke utelukkes at det praktiseres ved enkelte inngrep ved noen sykehus. - Komparator kan være skylling med saltvann eller antiseptisk løsning, alternativt ingen skylling ved de inngrep der det er praksis
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.	- Forekomst av postoperative sårinfeksjoner kan alltid bli lavere. En rekke tiltak har dokumentert forebyggende effekt, for eksempel sjekkliste, normotemperatur, glykemisk kontroll, preoperativ foreberedelse og systemisk (iv eller oral) antibiotikaprofylakse ved visse inngrep. En bør sikre at anerkjente tiltak er implementert før en evt. prøver å innføre metoder med tvilsomt kunnskapsgrunnlag - Metoden vil evt. komme i tillegg til, og ikke erstatte tiltakene nevnt over.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- Kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å anbefale metoden for noen spesielle populasjoner. Ikke skylling, men administrering av vankomycin pulver i operasjonsfeltet ved spinalkirurgi praktiseres tydeligvis ved noen sykehus i USA. Også her spriker studiene. I forbindelse med revisjon av profylaksekapitlet i den nasjonale retningslinjen har en gått gjennom kunnskapsgrunnlaget og diskutert spørsmålet i fagnettverket for nevrokirurgiske inngrep. Det var enighet om at vankomycinpulver i operasjonsfeltet ikke har noen plass i norske sykehus. Ved revisjon av kapitlet om profylakse ved ØNH-inngrep ble ikke skylling med antibiotikaløsning nevnt av noen i fagnettverket. Disse profylaksekapitlene blir publisert som del av nasjonal faglig retningslinje rundt nyttår. Etter nyttår

	fortsetter arbeidet med de andre profylaksekapitlene, blant annet gastrokirurgiske inngrep, ortopediske inngrep, plastikkirurgi og hjertekirurgi. Eventuell praksis med antibiotikaskylling og kunnskapsgrunnlag vil bli gjennomgått og diskutert i de aktuelle fagnettverksmøtene, og eventuelt kommentert i anbefalingene for de spesifikke inngrep.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Vi kan ikke anbefale at det gjøres en metodevurdering om antibiotikaskylling ved kirurgi. - Dette er ikke en ny metode. De første publikasjonene er fra 60-tallet - Kunnskapsgrunnlaget er svakt, noe også den canadiske rapporten konkluderer med. Den etterlyser nye studier av høy kvalitet - Vi har inntrykk av at denne metoden ikke er gjenstand for noen større interesse eller aktiv diskusjon i norske kirurgiske miljøer, selv om den kanskje praktiseres ved enkelte inngrep noen steder. - Vi har ikke funnet noen autoritative retningslinjer fra andre land som anbefaler antibiotikaskylling, flere av retningslinjene sier spesifikt at det ikke bør benyttes. - Hos norske og internasjonale helsemyndigheter er begrensning av unødvendig antibiotikabruk høyt på agendaen for å hindre spredning og utvikling av antibiotikaresistens. Det ser ut til at det i de foreliggende studier i liten grad er problematisert eller undersøkt om skylling med antibiotikaløsning har konsekvenser med mulig bærerskap av antibiotikaresistente bakterier hos de pasientene som behandles med antibiotikaskylling.

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)
Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS), Haukeland universitetssjukehus		Per Espen Akselsen, overlege, faglig leder KAS

Innspill til Nye metoder

Metode: ID2022_139: Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon	
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.	Bruk nav sterilt fysiologisk saltvann er trolig mest utbredte metode og den bør være komparator.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Umiddelbart synes metodens plass uklar, uten klart definert indikasjon. Metoden er ikke alternativ til annen AB –profylakse. Tror ikke metoden vil bli sentral.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Uren abdominal kirurgi vil trolig være hovedindikasjon.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Økende forekomst av antibiotikaresistens er en alvorlig trussel mot folkehelsen. Særlig vil spesialisthelsetjenesten bli utsatt. All antibiotikabruk vil drive resistens, derfor bør indikasjon og effekt være svært godt dokumentert, herunder bivirkninger lokalt og samfunnsmessig. Kostnad ved ev. resistensdriving synes ikke å være vurdert i metodevarsel. Umiddelbart synes det ikke å foreligge kunnskap (CADTH/NICE) som entydig kan godtgjøre at metoden innføres.

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)
Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi	Jørgen Vildershøj Bjørnholt, overlege

Innspill til Nye metoder

Metodevarsel ang. prosjekt:

ID 2022_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon

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.	Skylling av operasjonssår med væske uten antibiotika.
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.	Jeg vil si at man kan bruke metoden av skylling med antibiotika i noen operasjoner, men sannsynligvis ikke i alle. Så vil effektiviteten tilsi om det får bli eller ei. Dog det er i slike tilfeller viktig å ta prøver til mikrobiell diagnostikk FØR skylling med antibiotika holdig væske utføres.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Buk- operasjoner (spesielt reoperasjoner ved «havarert» buk, og ved mistanke om polymikrobielle ortopediske infeksjoner.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Med. mikrobiologi	Hanne Brekke. Overlege.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_139

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: hege.wang@helsedir.no

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 207-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_140 Håndholdt EKG for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne (eks. på produkt KardiaMobile) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omhandler et medisinsk utstyr utviklet for å avdekke atrieflimmer.
- Utstyret består av en håndholdt EKG (elektrokardiogram). Pasienten plasserer to fingre på elektroder som er plassert på utstyrets overflatedisplay. Utstyret registrerer et EKG. En app som er lastet ned til en smarttelefon fremstiller EKG trådløst. Målingene kan lagres i en PDF og sendes til behandlende lege. Formålet med metoden er å avdekke episoder med arytmi, gjerne i en hjemmesetting.
- Metodevarslet omhandler KardiaMobile som finnes i to modeller, en for 1 kanals EKG og en for 6 kanals EKG (KardiaMobile-6L). Det finnes andre produsenter av lignende utstyr på markedet.
- Dagens utredning består i å benytte en påmontert EKG-måler som pasienten bærer på seg over tid. Det kan være 24timers målinger, 48 timers målinger eller lengre. Holter EKG er et eksempel.
- Det er ukjent om KardiaMobile eller andre håndholdte EKG er i bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge.
- Hvis utstyret introduseres i spesialisthelsetjenesten, må det påregnes organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser. Flere pasienter vil kunne få behandling på et tidligere tidspunkt, men mulig også færre konsultasjoner og behandling for hjerneslag og AR-relatert hjertesykdom senere i forløpet. Det pekes på at det er usikkert om bruk av utstyret kan føre til overdiagnostisering og overbehandling.
- En kostnadsminimerings analyse være den mest aktuelle formen for helseøkonomisk vurdering.
- Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen hos voksne. Atrieflimmer kan forårsake blodpropp med hjerneinfarkt (slag) og død.
- En svensk rapport viser til at 3% av befolkningen over 20 år og 10% av befolkningen over 80 år opplever atrieflimmer. Det er usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for metoden.
- Dokumentasjonen synes å være tilstrekkelig for metodevurdering. Det foreligger en NICE-rapport fra 2022, en helseøkonomisk vurdering publisert av TLV i Sverige og en Cochrane review startet i 2021.
- Utstyret er CE merket for opptil 6 kanaler for de 4 mest vanlige arytmiene.
- Folkehelseinstituttet peker på ulike muligheter for metodevurdering:
 1. Hurtig metodevurdering av KardiaMobile basert på dokumentasjonspakke
 2. Forenklet metodevurdering av KardiaMobile med oppsummering av effekt, sikkerhet og en kostnadsminimeringsvurdering.
 3. Kartlegging av ulike produkter i kategorien håndholdt EKG-utstyr som bestillingsstøtte for en fullstendig metodevurdering

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: 1 innspill – se vedlegg.

NYE METODER

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale handlingsprogram/retningslinjer.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2022_XXX KardiaMobile for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne

1.1 Oppsummering

Problemstilling

KardiaMobile er en håndholdt EKG (elektrokardiogram) som er laget for å avdekke atrieflimmer (AF). Det finnes to ulike modeller; en for 1 kanals EKG og en for 6 kanals EKG (KardiaMobile-6L). Det håndholdte utstyret kobles opp til en applikasjon (Kardia app) for smarttelefoner. Dette metodevarselet fokuserer på anvendelse av KardiaMobile i spesialisthelsetjenesten i forbindelse med utredning av pasienter som er henvises for arytmi.

Den tiltenkte bruken for KardiaMobile er å avdekke episoder med arytmi, gjerne i en hjemmesetting. Formålet er å finne ut om pasienten har episoder med arytmi som ikke avdekkes av en enkelt EKG måling som er gjennomført på poliklinikken. Pasienten plasserer to fingre på to ulike elektroder som er plassert på utstyrets overflatedisplay. Utstyret registrerer et EKG. En app som er lastet ned til en smarttelefon fremstiller EKG trådløst. Målingene kan lagres i en PDF og sendes til behandlende lege.

Sykdommen

AF er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen hos voksne. Atrieflimmer kan forårsake blodpropp med hjerneinfarkt (slag) og død. Tidlig diagnostisering av sykdommen og oppstart med blodfortynnende, eventuelt i kombinasjon med medikamentell behandling av AR er viktig for å senke risiko for blodpropp og annen hjertesykdom.

Forekomsten av AF i Norge er ikke undersøkt i dette varselet. I en svensk rapport på helseøkonomiske forhold rundt KardiaMobile fremgår det at 3% av befolkningen over 20 år og 10% av befolkningen over 80 år opplever AF. En kommende Cochrane oversikt referer studier som viser at personer over 55 har en livstids risiko på 37%.

Sammenlignbart tradisjonelt utstyr,

Dagens utredning består i å benytte en påmontert EKG måler som pasienten bærer på seg over tid. Det kan være 24timers målinger, 48 timers målinger eller lengre. Holter EKG er et eksempel på utstyr som benyttes til utredning av hjerterytmeforstyrrelser som AR.

Dokumentasjon

Dokumentasjonen synes å være tilstrekkelig for metodevurdering. Dette gjelder forskning på 1 kanals modellen. I januar 2022 publiserte NICE en Medical Technologies Guidance som inneholder en kunnskapsoppsummering, vurdering av klinisk effekt og en helseøkonomisk vurdering av KardiaMobile, som danner grunnlaget for dette varselet.

I NICE rapporten har de identifisert 27 publiserte studier hvorav 16 er peer reviewed. Det er blant annet 5 RCT'er, 7 diagnostiske studier og 13 single arm observasjonsstudier.

Vi har i tillegg identifisert en helseøkonomisk vurdering av utstyret publisert av TLV (Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket) i 2022 og en Cochrane review som ble startet i juli 2021.

Dokumentasjonen viser at KardiaMobile avdekker flere tilfeller av AF i forhold til tradisjonell utredning, og at tidsintervallet mellom symptomdebut og diagnosetidspunkt reduseres signifikant i forhold til dagens praksis. Utstyret virker brukervennlig da det skårer høyere på QoL studier i forhold til tradisjonelt utstyr.

Betraktninger rundt utstyret

Er en utredning med utstyr som KardiaMobile til fordel for pasientenes helsetilstand og senere utvikling av hjertesykdom og slag, eller vil en innføring av dette utstyret føre til overdiagnostisering og overbehandling? Hvorvidt dette er en sikker og god metode, er usikkert.

Det kan være tilfelle at KardiaMobile avdekker flere episoder med AF, sammenlignet med tradisjonelt utstyr, men at utstyret også avdekker episoder som ellers ikke ville vært behandlingstrengende. Det vil medføre unødvendige behandlinger som påvirker helseøkonomiske- og organisatoriske forhold i spesialisthelsetjenesten.

I motsatt tilfelle kan en tidligere diagnostisering føre til tidsriktige effektive forebyggende tiltak og behandling, og forhindre utviklingen av alvorlig sykdom. Det vil være til fordel både for pasientens helse og for helseøkonomiske og organisatoriske forhold rundt pasienten på sikt.

Eventuelt videre arbeid

Dersom utstyret kan effektivisere utredningen og avdekke relevant sykdom hos flere pasienter sammenlignet med tradisjonelt utstyr som for eksempel Holter EKG, vil innføring av dette utstyret føre til endring av dagens praksis. Det kan gjennomføres en hurtig metodevurdering for å spesifikt vurdere KardiaMobile for pasienter som henvises for utredning av arytmi.

Alternativt vil det være mer hensiktsmessig å først gjøre en kartlegging (forenklet metodevurdering) for å skaffe en oversikt over ulike produkter i kategorien håndholdt EKG utstyr og få en oversikt over dokumentasjonsgrunnlaget for de ulike produktene, i forhold til pasienter som henvises for symptomer på AF for første gang.

En slik kartlegging kan brukes som bestillingsstøtte for å vurdere behovet for en fullstendig metodevurdering på utstyr som er tilgjengelige for det norske / europeiske markedet.

Vi kjenner ikke til eventuelle salgstall av KardiaMobile og lignende utstyr i Norge, og heller ikke størrelsen på pasientpopulasjonen som kan ha nytte av denne typen utstyr.

Helseøkonomiske vurderinger

Merkostnadene ved denne prosedyren vil i hovedsak være knyttet til kostnaden for innkjøp av utstyret, den komplementære Appen er gratis.

Man kan tenke seg potensielle kostnadsbesparelser dersom utstyret viser seg å kunne bedre fange atrieflimmer og dermed forebygge konsekvenser av arytmiens inklusive utvikling av annen hjertesykdom hos flere pasienter gjennom tidligere oppstart av behandling. Samtidig må eventuell effekt for helseøkonomiske forhold av overdiagnostisering og overbehandling vurderes om aktuelt.

Som del av rapporten fra NICE ble det publisert en rapport om innvirkninger for ressursbruk ved metoden (Resource impact report) som viser at KardiaMobile reduserer tiden til diagnosen, men at det er manglende bevis på at den fører til forbedrede kliniske utfall etter diagnosen sammenlignet med annet diagnostisk utstyr som Holterregistrering.

Analysen viser til kostnadsbesparelser med bruk av KardiaMobile etter to år, ettersom tidligere diagnose er med på å redusere gjentatte diagnostiske prosedyrer og polikliniske konsultasjoner.

Basert på dette vil en kostnadsminimerings analyse være den mest aktuelle formen for helseøkonomisk vurdering.

Regulatorisk status

Utstyret er CE merket for opptil 6 kanaler for de 4 mest vanlige arytmiene.

Populasjon: Voksne pasienter som henvises for utredning av arytmi		Komparator: Tradisjonelt langtids-målingsutstyr som Holter EKG, og lignede håndholdt EKG utstyr på markedet	
Intervensjon: Benytte håndholdt EKG, KardiaMobile		Utfall: Deteksjon av arytmi og klinisk nytte, helsegevinst, sykdomsbelastning og død, organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser,	
Forslag til fagekspert:			
1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Hjerter- og karsykdommer 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde Underområde: Velg eventuelt underområde		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering ☒ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode	
Kommentar:		Kommentar: I salg og derfor antatt i bruk i Norge.	
1.8 Bestillingsanbefaling			
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☒ Kartleggingsoversikt	
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>basert på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: Det kan gjennomføres en hurtig metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent for å spesifikt vurdere KardiaMobile for pasienter som henvises for utredning av arytmi. Alternativt gjennomfører FHI en forenklet metodevurdering av KardiaMobile med oppsummering av effekt, sikkerhet og en kostnadsminimeringsvurdering Ellers kan det være mer hensiktsmessig å først gjøre en kartlegging (forenklet metodevurdering, løp D) for å skaffe en oversikt over ulike produkter i kategorien håndholdt EKG utstyr og få en oversikt over dokumentasjonsgrunnlaget for de ulike produktene, i forhold til pasienter som henvises for symptomer på AF for første gang. En slik kartlegging kan brukes som bestillingsstøtte for å vurdere behovet for en fullstendig metodevurdering på utstyr som er tilgjengelige for det norske / europeiske markedet. Hvis en kartlegging (forenklet metodevurdering, løp D) skal utarbeides vil det være nyttig å undersøke salgshall (Sykehusinnkjøp HF og distributør) for de ulike alternativene av utstyr i Norge. Det vil da være mulig å kartlegge i hvilken grad utstyrene er innkjøpt til spesialisthelsetjenesten. Videre kan vi benytte NPR-data for å kartlegge størrelsen på populasjonen som de siste årene har gjennomgått utredning med tradisjonelt utstyr ved poliklinikkene.			

2. Beskrivelse av metoden

ID2022_xxx KardiaMobile for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne

Generisk navn	Mobil EKG måleapparat
Produktnavn	KardiaMobile
Produsenter	Det er flere lignende utstyr på markedet. Vi har ikke skaffet til veie en fullstendig oversikt i dette varslat. Det er usikkert hvilke utstyr som er kjøpt inn for behandling i spesialisthelsetjenesten Norge Lignende utstyr: Coala Heart Monitor Pro (Coala Life), CardioMem CM 100 XT (Getemed), PhysioMem PM 100 (Getemed); Zenicor-EKG (Zenicor)
2.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	KardiaMobile er en håndholdt EKG (elektrokardiogram) som er laget for å avdekke arytmier. Det er introdusert to ulike modeller på markedet; et for 6 kanals EKG (KardiaMobile-6L) og ett 1 kanals EKG (KardiaMobile). 1 kanals utstyret har 2 elektroder på overflatedisplayet. KardiaMobile-6L har 3 elektroder: 2 på overflatedisplayet og en på undersiden av displayet som plasseres på venstre legg. Pasienten plasserer to fingre på overflatedisplayet; en på hver elektrode for å registrere EKG, og holder hånden i ro i 30 s. For utstyret med 6 kanaler benyttes i tillegg en elektrode som festes på leggen. KardiaMobile er kompatibelt med smarttelefoner og er tilknyttet en app som registrerer og fremstiller EKG trådløst. Målingene kan lagres i en PDF og sendes til behandlende lege. Appen angir om målingen er antatt å være normal, mulig AF, tachykardi (for høy puls) eller bradykardi (for lav puls). Appen kan også melde at målingen er ugyldig.
Potensiell nytte	Dette gjelder forskning på 1 kanals modellen. Utstyret antas å avdekke AF hos flere pasienter i en populasjon sammenlignet med tradisjonell utredning (Holter EKG) (1-4). Det vil kunne føre til at flere pasienter kan starte opp med behandling for å forebygge alvorlig sykdom og forhindre at pasienter går ubehandlet. Videre viser forskning at tidsintervallet mellom symptomdebut og diagnosetidspunkt reduseres signifikant i forhold til dagens praksis (3,4). Utstyret er mer brukervennlig og skårer høyere på QoL studier i forhold til tradisjonelt utstyr (5-7). Hvis dette utstyret introduseres i spesialisthelsetjenesten, må det påregnes organisatoriske og helseøkonomiske konsekvenser. Flere pasienter vil få behandling på et tidligere tidspunkt, som vil generere flere polikliniske konsultasjoner frem mot diagnosetidspunkt, men mulig også færre konsultasjoner og behandling for hjerneslag og AR-relatert hjertesykdom.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ikke kjent
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	AF er den mest vanligste arytmien hos voksne. I en svensk rapport på helseøkonomiske forhold rundt KardiaMobile publisert i 2022 fremgår det at 3% av befolkningen over 20 år og 10% av befolkningen over 80 år opplever atrieflimmer (8). Atrieflimmer kan ha alvorlige helsekonsekvenser og forårsake blodpropp, hjerneinfarkt og død. Det er derfor ansett at tidlig diagnostisering av sykdommen og oppstart med blodfortynnende behandlinger er viktig for å redusere risiko for blodpropp (7). I prosjektbeskrivelsen til Cochrane rapporten som er under utarbeiding henvises det til en australsk studie som viser at AF er den hyppigste registrerte kontaktårsaken til Legevakts

	besøk (9,10). Videre at personer over 55 år har en livstidsrisiko for AF på 37% og at AF gir 5 ganger høyere risiko for blodpropp og hjerneslag (11,12).
Dagens behandling	Dagens utredning består i å benytte en påmontert langtids EKG målere som Holter EKG , som måler hjerterytmen kontinuerlig. Deretter anbefales oppstart med blodfortynnende medisin for å redusere faren for blodpropp og eventuelt medikamentell behandling av arytmiene (antiarytmika), frekvensregulering og / eller el- konvertering (13,14). Det er ikke kjent i hvor stor grad KaridaMobile (15,16) og lignede håndholdte EKG målere er i bruk i spesialisthelsetjenesten i Norge.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Ingen

2.2 Referanser

- 1)Goldenthal IL, Sciacca RR, Riga T, Bakken S, Baumeister M, Biviano AB, Dizon JM, Wang D, Wang KC, Whang W, Hickey KT, Garan H. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019; 30: 2220-98
- 2) Koh KT, Law WC, Zaw WM, Foo DHP, Tan CT, Steven A, Samuel D, Fam TL, Chai CH, Wong ZS, Xavier S, Bhavnani CD, Tan JSH, Oon YY, Said A, Fong AYY, Ong TK. Smartphone electrocardiogram for detecting atrial fibrillation after a cerebral ischaemic event: a multicentre randomized controlled trial. Europace. 2021; 30: 30
- 3) Reed MJ, Grubb NR, Lang CC, O'Brien R, Simpson K, Padarenga M et al. Multi-centre randomised controlled trial of a smartphone-based event recorder alongside standard care versus standard care for patients presenting to the emergency department with palpitations and pre-syncope: the IPED (Investigation of Palpitations in the ED) study. EClinicalMedicine. 2019; 8: 37- 46
- 4)Yan B, Tu H, Lam C, Swift C, Ho MS, Mok VCT, Sui Y, Sharpe D, Ghia D, Jannes J, Davis S, Liu X, Freedman B. Nurse Led Smartphone Electrographic External Assessment Centre report: GID-MT554 KardiaMobile Date: May 2021 132 of 231 Monitoring for Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: SPOT-AF. J Stroke. 2020; 22(3): 387-95
- 5) Caceres BA, Hickey KT, Bakken SB, Biviano AB, Garan H, Goldenthal IL et al. Mobile Electrocardiogram Monitoring and Health-Related Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the iPhone Helping Evaluate Atrial Fibrillation Rhythm Through Technology (iHEART) Study. J Cardiovasc Nurs. 2020; 35(4): 327-36
- 6) Guhl E, Althouse AD, Pusateri AM, Kimani E, Paasche-Orlow MK, Bickmore TW, Magnani JW. The Atrial Fibrillation Health Literacy Information Technology Trial: Pilot Trial of a Mobile Health App for Atrial Fibrillation. JMIR Cardio. 2020; 4(1): e17162
- 7) KardiaMobile for detecting atrial fibrillation. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. Medical technologies guidance (MTG64)
- 8) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av KardiaMobile, KardiaApp och KardiaPro. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2022.
- 9) Ferguson C, Wynne R, Inglis SC. Wearable cardiac monitoring using smart-devices for the detection of atrial fibrillation in adults. Cochrane Database Syst Rev 2021, (7):CD014629.
- 10) Gallagher C, Hendriks JM, Giles L, Karnon J, Pham C, Elliott AD, et al. Increasing trends in hospitalisations due to atrial fibrillation in Australia from 1993 to 2013. Heart 2019;105(17):1358-63.
- 11) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2014;130:e199–e267.
- 12) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham study. Journal of the American Medical Association 1981;245(12):1225-9.
- 13) Hjerterytmeforstyrrelser, OUS, sist revidert:18.11.20.Lest:04.10.22 <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/hjerterytmeforstyrrelser>
- 14) Diagnostikk ved hjerteryemi. Norsk Helseinformatikk Sist revidert 03.07.20 Lest 04.10.22 .<https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/hjerteryemi/hjerteryemi-diagnostikk/>
- 15) KardiaMobile Alivecor (<https://www.kardia.com/>)
- 16) Distributør i Norge (<https://ibeat.no/>)
- 17) NICE, Resource impact report, <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg64/resources/resource-impact-summary-report-10944709597>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_XXX KardiaMobile for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Dokumentasjonen som listes opp her kommer fra søket gjort i den engelske rapporten fra januar 2022 fra NICE. Søket gjort i forbindelse av NICE rapporten avdekket 27 studier, derav 5 RCT'er, 7 diagnostiske studier, 1 case control trial, 13 single arm observasjonelle studier og 1 case rapport..

Randomiserte studier

3 av 5 randomiserte studier, publisert mellom 2019-2021, konkluderer med at KardiaMobile avdekker en høyere rate AF hos pasientgrupper sammenlignet med tradisjonelt utstyr (Holter EKG) og at tidsrommet fra symptomdebut til diagnose er signifikant redusert. NICE rapporten henviser til på 1- kanals utstyret.

Styrken i dokumentasjonen er at studiene er utført på samme modell; 1 kanals KardiaMobile. Svakheten i disse 5 RCT studiene er variasjonen av populasjoner som er inkludert, og varierer mellom pasienter med egenrapporter ujevnheter i puls, pasienter med etablert AF under behandling, pre- og postopererte hjertepasienter. Vi har i dette varsl et ikke gått nærmere inn på kun studier som omfatter pasienter som er henvist til utredning for AR for første gang.

Andre kunnskapsoppsummeringer / vurderinger:

Systematiske oversikter

Cochrane startet arbeidet med en systematisk oversikt i juli 2021. Ferguson C, Wynne R, Inglis SC. Wearable cardiac monitoring using smart-devices for the detection of atrial fibrillation in adults. Cochrane Database Syst Rev 2021, (7):CD014629.

Helseøkonomisk vurdering

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av KardiaMobile, KardiaApp och KardiaPro. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2022.

Nettsider for

Produsent hjemmeside KardiaMobile Alivecor (<https://www.kardia.com/>) (15)

Distributør i Norge (<https://ibeat.no/>) (16)

Utvidet NICE rapport

NICE, Resource impact report (17)

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- ikke gjennomført uttømmende søk
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- ikke gjennomført uttømmende søk
Metodevarsel	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_140 Håndholdt EKG for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne (eks. på produkt KardiaMobile)	
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.	- Holter monitorering - Holter monitorering
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.	- Kan tenkes - Begge deler kan være aktuelle
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- Pasienter med behov for rytmeregistrering
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?	- Det finnes flere leverandører av tilsvarende utstyr
--	---

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Hjerteavdelingen	Peter Schuster, seksjonsleder takykardi

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_140

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 208-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_142 Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelform: Øyedråper
- Acanthamoeba keratitis er en infeksjon i øyets hornhinne (kornea) forårsaket av parasitten (amøben) Acanthamoeba. Acanthamoeba er den vanligste amøben i naturen.
- Det har fram til nå ikke vært noe markedsført legemiddel med godkjent bruksområde til behandling av Acanthamoeba keratitis, og det synes ikke å være noen etablert klinisk praksis knyttet til dette terapiområdet. Akantamøbeinfeksjon kan være vanskelig å behandle og krever ofte langvarig spesialistbehandling.
- Poliheksanid har antimikrobiell effekt gjennom en tosidig virkningsmekanisme. Den både interagerer og ødelegger cellemembraner hos Acanthamoeba, og passer gjennom cellemembranen hvor den binder til DNA og stopper videre celledeling.
- Det er identifisert en fase III-studier, som var estimert til å avsluttes i september 2021.
- Forekomsten av Acanthamoeba keratitis i Norge er ukjent, men sannsynligvis svært sjelden. Det er derfor usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden. Prevalensen av sykdommen i Europa er lav, og anslått til 7 tilfeller per 1 000 000 individer
- Det er ikke identifisert andre metodevurderinger.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.12.2022. Legemiddel mot sjelden sykdom, ny administrasjonsform.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: ukjent for aktuelt bruksområde, men finnes fra før registrert under ATC-koden D08AC05. Virkestoffnavn: poliheksanid (polyheksametylenbiguanid) Handelsnavn: - Legemiddelform: Øyedråper MT-søker/innehaver: SIFI SpA. (1,2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Øyesykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Acanthamoeba keratitis er en infeksjon i øyets hornhinne (kornea) forårsaket av parasitten (amøben) *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* er den vanligste amøben som finnes i naturen. Amøben er frittlevende, det vil si uten mellomvert, og den finnes utbredt i vann og jordsmonn og kan spres gjennom luften (via støv). Den smitter hovedsakelig ved kontakt gjennom skadet hud eller hornhinner, i sjeldne tilfeller gjennom nesen/luftveiene, og kan spres via blodbanen til hjernen. Amøben kan også gi infeksjoner i hud, bein, bihuler eller hjerne (granulomatøs amøbeencefalitt). Amøben kan forårsake opportunistiske infeksjoner hos immunsvekkede personer. Den smitter ikke fra person til person, og frisk hud eller uskadet hornhinne blir ikke infisert.

Inkubasjonstiden ved smitte er ikke kjent, men er antakelig flere uker. *Acanthamoeba* keratitis har ofte et raskt sykdomsforløp og kan gi alvorlig infeksjon med fare for ødeleggelse av hornhinnen, med intens smerte og påfølgende svekket syn og fare for blindhet dersom ikke tilfredsstillende behandlet. Langvarig infeksjon er en risikofaktor for behandlingssvikt.

Akantamøbeinfeksjon ble første gang påvist i Norge i 1991, som øyeinfeksjon hos bruker av kontaktlinser. Forekomsten av *Acanthamoeba* keratitis i Norge er ukjent, men sannsynligvis svært sjelden. Det er derfor usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden. Prevalensen av sykdommen i Europa er lav, og anslått til 7 tilfeller per 1 000 000 individer (1,3,4).

Dagens behandling

Det har fram til nå ikke vært noe markedsført legemiddel med godkjent bruksområde til behandling av *Acanthamoeba* keratitis, og det synes ikke å være noen etablert klinisk praksis knyttet til dette terapiområdet. Akantamøbeinfeksjon kan være vanskelig å behandle og krever ofte langvarig spesialistbehandling. Behandlingsmålet er å unngå synstap, og hornhinnetransplantasjon kan eventuelt være nødvendig (3). Poliheksanid (også kalt polyheksametylenbiguanid, PHMB), har gjennom mange år vært brukt antiseptisk og som desinfeksjonsmiddel, og virkestoffet inngår i rengjøringsvæsker for kontaktlinser. Et ikke-markedsført (uregistrert) preparat inneholdende poliheksanid (Lavasept) har vært brukt til å framstille øyedråper etter behov (*ex tempore*) til behandling av *Acanthamoeba* keratitis (5).

Ofte har man brukt ulike kombinasjoner av preparater i behandlingen av slike amøbeinfeksjoner, til tross for at det er usikkerhet om hva som er den optimale behandlingen, f.eks. poliheksanid eller klorheksidin i kombinasjon med propamidin eller heksamidin. Behandlingen administreres i form av øyedråper, med hyppig inndrypping innledningsvis og seponering av behandlingen over tre til fire uker. Fjerning av puss kan være nødvendig. Pasienter som har dårlig respons kan ha nytte av behandling med riboflavin administrert topikalt med tillegg av bestråling med ultrafiolett (UV) lys, eventuelt behandling med vorikonazol administrert topikalt. Tidlig bruk av steroider administrert topikalt forut for initiering av spesifikk antimikrobiell behandling har vært assosiert med dårligere behandlingsutbytte, og bør derfor unngås (4,5).

Virkningsmekanisme

Poliheksanid har antimikrobiell effekt gjennom en tosidig virkningsmekanisme:

- interagerer og ødelegger cellemembraner hos *Acanthamoeba*, noe som resulterer i lekkasje av viktige cellekomponenter og påfølgende celledød;
- gjennom DNA-binding. Etter å ha passert gjennom cellemembranen og inn i cellene skjer det en binding til og kondensering av DNA, og videre celledeling stopper opp (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Til behandling av *Acanthamoeba* keratitis (1,2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie. Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under. Dette er en randomisert (1:1), dobbeltblindet, aktiv kontrollert fase III-studie som evaluerer effekt, sikkerhet og tolerabilitet av poliheksanid monoterapi med poliheksanid i kombinasjon med propamidin hos pasienter med Acanthamoeba keratitis.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) ≥12 år med Acanthamoeba keratitis (n=130)	0,08 % poliheksanid + placebo Administrert som øyedråper inntil kurert («clinical resolution»)	0,02 % poliheksanid + 0,1 % propamidin Administrert som øyedråper inntil kurert («clinical resolution»)	Andel pasienter som er kurert («clinical resolution rate») 30 dager etter avsluttet behandling, innen 12 måneder etter randomisering	NCT03274895 , EudraCTnr 2016-001823-30, 043/SI, Fase III	Estimert avsluttet i september 2021.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel av metoden internasjonalt (1).

4. Referanser

- 1) Polihexanide – Akantior - Acanthamoeba keratitis in patients aged 13 years and older. (Oppdatert juni 2022). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/polihexanide/>
- 2) EMA: polihexanide - Orphan - EMEA/H/C/005858. (12.09.2022). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-september-2022-meeting_en.pdf
- 3) Akantamøbeinfeksjon. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 27.04.2022). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/protozoer-og-ormer/akantamøbeinfeksjon>
- 4) UpToDate: Free-living amebas and Prototheca. (Oppdatert 25.05.2022). Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/5687#H13571788>
- 5) RELIS: Styrke av ex tempore fremstillede Lavasept øyedråper. (11.12.2002). Tilgjengelig fra: https://relis.no/sporsmal_og_svar/3-2217?source=relisdb
- 6) Chindera, K. et al. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. Sci Rep 2016; 6:23121. <https://doi.org/10.1038/srep23121>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Metode: ID2022 - 142 : <i>Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis</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.	Behandling på OUS er Klorhexidin 0.02% + Brolene øyedråper, begge hver time initialt. Vi har inntrykk av at dette regimet også brukes ellers i Norge. Utfordring er at vi nylig har fått beskjed om at det er tomt for Brolene, og dette har også vært vanskelig å skaffe tidligere.
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.	Akantamøbekeratitter er sjelden (anslagvis 2-3 per år Helse Sør-Øst / OUS, og antakelig omtrent tilsvarende i resten av landet). Samtidig er det oppgitt fra flere land (bl.a. Danmark at forekomsten er økende, og det er også lettere å påvise nå med økt bruk av PCR-diagnostikk. Poliheksanid i ganske høy dosering er anbefalt fra vår «øyereferansesykehus» i Storbritannia – Moorfields Eye Hospital (som også er hovedsite for studien det referes til i vedlagte pdf om Poliheksanid), og det vil med stor sannsynlighet bli tatt i bruk dersom det blir tilgjengelig. Vi har inntrykk av at det anbefales brukt i stedet for klorhexidin og Brolene, men her kan det potensielt bli endringer i anbefalingene.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Se over. (som nevnt kan det potensielt øke – både reelt og ved at flere fanges opp)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er økt fokus på denne tilstanden i befolkning – jamfør nylig (november 2022) artikkel både i VG og Dagbladet om alvorlige keratitter, og da særskilt akantamøbekeratitter. Dette var i forlengelsen av en vitenskapelig publikasjon. Det økte fokus kan potensielt gjøre at

	befolkningen i Norge også etterspør om vi kan tilby den beste behandlingen. Det foregår per nå en Nordisk samarbeidsstudie der man ser på forekomst av akantamøbekeratitt i de nordiske landene de siste ti årene – undertegnede er koordinator for de norske universitetssykehusene. Konklusjon: vi ønsker gjerne at middelet blir tilgjengelig for bruk i Norge. Øyeavdelingen OUS har internt kvalitets- og forskningsregister for alvorlige keratitter, og dermed i noe grad mulighet til å monitorere bruk av medikamentet/ behandlingsresultater.
--	--

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	Øyeavdelingen	Olav Kristianslund Seksjonsleder / overlege PhD og universitetslektor / forsker Seksjon for fremre segment Øyeavdelingen OUS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_142

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2022 NEI ☐

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

Legemiddel mot sjelden sykdom, ny administrasjonsform

Saksnummer 209-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_143 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjon.
- Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) er en sjelden autoimmun inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse og/eller betennelse i ryggmargen.
- Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til komplementprotein C5 og bevarer komponenter som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.
- Det er identifisert en fase III-studie, som estimeres avsluttet i juli 2024.
- På verdensbasis anslås det at ca. 1 person per 100 000 innbyggere har sykdommen. Det anslås at rundt 50 personer i Norge kan være aktuelle for metoden.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for en annen indikasjon med virkestoffet: ID2022_035 (voksne med generalisert myasthenia gravis). På nåværende tidspunkt (november 2022) er metodevurderingen for ID2022_035 ikke påbegynt.
- Det er gitt oppdrag om metodevurderinger til den samme/lignende indikasjon som den i aktuell metode. Se: ID2019_043 (ekulizumab), ID2020_013 (satralizumab), og ID2021_097 (inebilizumab).
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne pasienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA43 Virkestoffnavn: ravulizumab Handelsnavn: Ultomiris Legemiddelform: Konsentrat til infusjon MT-søker/innehaver: Alexion Europe SAS (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Immunologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD), også kjent som neuromyelitis optica (NMO) eller Devics syndrom, er en sjelden autoimmun inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse (optikusnevritt) og/eller betennelse i ryggmargen (transvers myelitt). De fleste pasientene har autoantistoffer mot akvaporin-4 (AQP4), et vannkanalprotein i blod-hjernebarrieren (3).

Sykdommen starter vanligvis i voksen alder (gjennomsnittlig debutalder 39 år) og forekommer ti ganger hyppigere blant kvinner enn menn (3). Vanlige symptomer ved optikusnevritt er synstap og smerter ved øyebevegelser. Pasienter med myelitt kan oppleve svakhet og paralysen i armer og bein og tap av blærekontroll (4). De fleste pasientene opplever gjentatte anfall som medfører økende nevrologisk skade og funksjonssvikt (3).

På verdensbasis anslås det at ca. 1 person per 100 000 innbyggere har denne lidelsen. I en dansk studie ble det funnet en høyere prevalens på 4,4/100 000 (3). Det anslås at rundt 50 personer i Norge kan være aktuelle for metoden (5).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for NMOSD. Høydose kortikosteroider er førstevalget ved attackbehandling, og eventuelt plasmaferese ved manglende effekt (4). For å forhindre/utsette nye angrep med varig utfall gis forebyggende behandling med immunmodulerende medisiner slik som azatioprin, mykofenolat og evt. rituximab. Hvis pasienten har vært angrepfri i flere år og ikke lenger har påvisbare akvaporin-4-antistoffer, kan man forsøksvis gradvis seponere den immunsuppressive behandlingen (3, 4).

Virkningsmekanisme

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til komplementprotein C5. Dette hemmer spaltning til C5a og C5b og hindrer videre aktivering av det terminale komplementkomplekset C5b-9. Ravulizumab bevarer de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser. Legemidlet gis som i.v. infusjon (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av voksne og pediatriske pasienter med en kroppsvekt på 10 kg eller over, med paroksysisk nattlig hemoglobinuri (PNH):
- hos pasienter med hemolyse med kliniske symptomer som indikerer høy sykdomsaktivitet
- hos pasienter som er klinisk stabile etter å ha vært behandlet med ekulizumab i minst de siste 6 månedene

Behandling av pasienter med kroppsvekt på 10 kg eller mer med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått ekulizumab i minst 3 måneder og har vist respons på ekulizumab (6)

Mulig indikasjon

Treatment of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) who are anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody-positive (2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én åpen, ekstern placebo-kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år med anti-AQP4+ NMOSD n = 58	Ravulizumab	Ingen/ ekstern placebo	Tid til første tilbakefall	NCT04201262 ALXN1210-NMO-307 Fase III	Estimeres avsluttet i juli 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er bestilt til vurdering for behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis: se NyeMetoder ID2022_035 . - Andre metoder er vurdert for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_043 (ekulizumab) og ID2020_013 (satralizumab), og det er bestilt en metodevurdering av inebilizumab, se ID2021_097 .
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

1. Ravulizumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. [sist lest 30. September 2022]. Tilgjengelig fra: [Ravulizumab – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice](#)
2. Agenda for CHMP-møte 10-13 oktober 2022. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 10-13 October 2022 \(europa.eu\)](#)
3. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), NEL. [sist oppdatert 22. August 2022]. Tilgjengelig fra: [Neuromyelitis optica spectrum disorders \(NMOSD\) - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok \(legehandboka.no\)](#)
4. Kvistad, Silje Agnethe Stokke, et al. "Neuromyelitis optica." Tidsskrift for Den norske legeforening (2013).
5. Metodevurdering av satralizumab. Statens legemiddelverk 2022. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/satralizumab-enspryng>
6. Preparatomtale - Ultomiris, EMA. [sist oppdatert 01.04.2022]. Tilgjengelig fra: [Ultomiris | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
7. Ravulizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder, NIHR, ID 29254. [publisert mars 2022]. Tilgjengelig fra: [Ravulizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder - NIHR](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

Metode: ID_2022_143: Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne pasienter med NMOSD	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling i dag er steroider og ev plasmaferese etterfulgt av immunsupprimerende behandling med lengrevarig steroider, azathioprin, mycofenolat eller rituximab. Til tross for slik behandling vil noen fortsatt oppleve angrep og trenge annen behandling. Eculizumab (Soliris, metodevurd ID2019_043) er et mer effektivt alternativ som ikke er tilgjengelig i Norge pga pris. Sammenligning vil naturlig være mot Eculizumab. Begge disse vil være aktuelle alternativer dersom pasientene svikter på standardbehandling.
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 absolutt behov for et mer effektivt medikament til bruk hos pasienter som ikke oppnår adekvat effekt (fortsetter med tilbakefall) til tross for bruk av standardbehandling. Denne gruppen har en høy risiko for meget alvorlig, varig handicap.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Antatt 1-2/100.000, dvs ca 60-100 pasienter i Norge. Flertallet vil ha nytte av standardbehandling, anslått 10-15% som vil trenge mer effektiv behandling som Ravulizumab.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	For pasienter med NMOSD er det angrepene som gir handicap – hvert angrep medfører økt handicap. Det er veldig viktig med effektiv behandling tidlig – ved fjerning av antistoffer kan behandling sannsynligvis på sikt fases ut.

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 Ullevål	Nevrologisk	Elisabeth G. Celius Overlege og professor / Fagansvarlig MS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_143

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvaret

Saksnummer 210-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_144 ID2022_144 Mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, injeksjonsvæske.
- Ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom og er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm og nedre deler av tykktarm, men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Sykdommen forårsaker sårdannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Sykdommen bidrar til symptomer som blodig og slimete diare, magesmerter, hyppig avføring, feber, vekttap og nedsatt allmenntilstand.
- Prevalens er ca. 250 per 100.000 personer og insidensen er ca. 14 per 100.000 per år i Norge. Anslås at ca. 15.000 personer har denne sykdommen i Norge.
- Dagens behandling avhenger av sykdomsaktivitet og utbredelse og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll på den inflammatoriske prosessen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall og komplikasjoner. De fleste trenger langtidsbehandling og noen vil trenge kirurgisk behandling.
- Det er identifisert fire kliniske studier - tre fase III studier som pågår og en fase II studie som er avsluttet og hvor resultater foreligger.
- Andre metoder for samme indikasjon er metodevurdert og innført. Se eksempler på metoder under pkt. 3.2 i metodevarslet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (1) - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 1.12.2022.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Mirikizumab til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC Virkestoffnavn: mirikizumab Handelsnavn: - Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: Eli Lilly & Company Limited (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Mage- og tarmsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet er som oftest svingende, men kan også være kontinuerlig, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sår dannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimete diaré, magesmerter, hyppig avføring, feber, vekt tap og nedsatt allmenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer (f.eks. leddsmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett). Debutalder, sykdomsutbredelse og -aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom. Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. (3-5)

Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 250 per 100 000 personer og insidensen er ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15 000 individer har denne sykdommen i Norge. (4)

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdomsaktivitet og -utbredelse, og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av den inflammatoriske prosessen (akuttbehandling). Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall og komplikasjoner. Behandlingen må individualiseres. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (fjerne deler av eller hele tykktarmen; tarmreseksjon eller kolektomi). (4)

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid), oftest som monoterapi, ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid) hos pasienter hvor det ikke oppnås ønsket effekt av 5-ASA. Ved uttalte symptomer kan kortvarig, peroral glukokortikoid-behandling (prednisolon) være indisert. Intermitterende glukokortikoid- eller mesalazin-klyster/stikkpiller kan brukes enten alene eller samtidig med peroral medisiner. Intravenøs glukokortikoid-behandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoid-behandling eller glukokortikoid-avhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliximab), og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner med dannelse av antistoffer mot TNF-alfa-hemmeren, anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Ustekinumab og vedolizumab er behandlingsalternativer ved utilstrekkelig effekt (primær nonrespons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering. (6)

Virkningsmekanisme	Mirikizumab binder seg til 9p-19 subenheten til interleukin IL-23, og dermed hemmer dens aktivitet. IL-23 spiller en viktig rolle i stimulering av mange immunceller, som er nøkkelen i utviklingen av mange kroniske betennelsessykdommer, inkludert ulcerøs kolitt. (7)
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt inadekvat respons eller var intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. N= 1281	Mirikizumab 300mg administrert intravenøst hver 4. uke i 12 uker	Placebo administrert intravenøst hver 4. uke i 12 uker	-Andel pasienter med klinisk remisjon ved uke 12 -Andel pasienter med klinisk respons ved uke 12	NCT03518086 LUCENT 1 Fase III	Pågår
Pasienter som har fullført LUCENT 1 studie N= 1177	Mirikizumab administrert subkutant eller intravenøst	Placebo administrert subkutant	-Andel pasienter med klinisk remisjon -Andel pasienter med endoskopisk remisjon	NCT03524092 LUCENT 2 Fase III	Pågår
Pasienter som har fullført LUCENT 1 eller LUCENT 2 studiene N= 960	Mirikizumab administrert subkutant	N/A	-Andel pasienter med klinisk remisjon -Andel pasienter med endoskopisk remisjon	NCT03519945 LUCENT 3 Fase III	Pågår
Voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som omfatter minst 15 cm av tarmen N= 249	Mirikizumab 50 mg, 200 mg, 600 mg, eller 1000 mg administrert intravenøst hver 4. uke Mirikizumab 200 mg administrert subkutant hver 4. eller hver 12. uke	Placebo administrert intravenøst eller subkutant hver 4. uke	-Andel pasienter med klinisk remisjon ved uke 12	NCT02589665 Fase II	Avsluttet, resultater foreligger (1 , 2)

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon (ulcerøs kolitt): se NyeMetoder ID2021_014 , ID2021_042 , ID2018_029 , ID2022_044 , ID2019_037 og ID2019_037 . - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering. (8)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,7).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Mirikizumab [publisert 13.08.2018, lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/mirikizumab/#:~:text=mirikizumab>
2. European Medicines Agency. Mirikizumab [lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002208-pip01-17-m01>
3. HelseNorge. Ulcerøs kolitt [oppdatert 07.10.2020, lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/mage-og-tarm/ulceros-kolitt/>
4. Norsk elektronisk legehåndbok. Ulcerøs kolitt [revidert 01.06.2022, lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>
5. Norsk Helseinformatikk AS. Ulcerøs kolitt [revidert 02.06.2022, lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
6. Norsk legemiddelhandbok. T12.6.1 Ulcerøs kolitt [publisert 21.01.2021, lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
7. Mirikizumab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10393. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/mirikizumab-for-the-treatment-of-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis/> [lest 03.10.2022]
8. Mirikizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3973]. In development [GID-TA10872]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [lest 03.10.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10872>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_144 Mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt	
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.	Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Vedolizumab er etablert. Man bør sammenlikne med effekt av de overnevnte medikamenter, både hos medikament-naive og pasienter med lang medikamenterfaring.
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>tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Vi har flere UC medikamenter etter hvert, men mangler IL 23 hemmer. Metoden vil nok taes i bruk når de allerede etablerte behandlingsmetodene har avtagende effekt. De fleste medikamenter har enten avtagende effekt, eller slutter å virke når sykdommen øker i aktivitet. Da er det aktuelt å bytte til et medikament som har en annen virkningsmekanisme. Medikamentell behandling kan bidra til å utsette eller unngå behov for kirurgiske inngrep.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ulcerøs kolitt øker i befolkningen, vi har få medikamenter å bruke.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er av interesse å se på om effektene Mirikizumab kan brukes ved akutt kolitt som «rescue» behandling der Infliximab ikke kan brukes.
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Medisinsk avdeling (Gastro)	Hilde Løland von Volkmann Overlege/PhD

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_144

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff

Saksnummer 211-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Bimekizumab er et humanisert IgG1/k monoklonalt antistoff (interleukinhemmer).
- Spondyloartritter er en gruppe autoimmune sykdommer som kjennetegnes av betennelse i rygg- og bekkenledd (aksial spondyloartritt) eller betennelse i ledd og sener i armer og ben (perifer spondyloartritt).
- Forekomst av spondyloartritter er omtrent 0,5-1,6 % av befolkningen i Norge (25.000-80.000 pasienter).
- Dagens behandling: NSAIDs og glukokortider utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende lindringen. bDMARDs, TNF-hemmere og interleukinhemmere anbefales dersom to ulike NSAIDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske og målrettede syntetiske DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som medisinsk likeverdige. Sykehusinnkjøp HF LIS har opprettet en anbudsavtale (TNF BIO) hvor anbefalinger for behandling av aksial spondyloartritt inngår.
- Identifisert tre kliniske fase III studier hvor en var estimert ferdig september 2021 og en annen ferdig juni 2022. Kan ikke se at resultater er publisert. For den tredje studien pågår rekruttering og estimert avsluttet aug. 2026.
- Virkestoffet er tidligere metodevurdert og besluttet innført (21.11.2022) for moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Det finnes også andre metoder som er metodevurdert eller bestilt metodevurdering av for tilsvarende indikasjon f.eks. [ID2019_120](#), [ID2019_126](#), [ID2020_081](#) og [ID2021_093](#).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.03.2021.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC21 Virkestoffnavn: bimekizumab Handelsnavn: Bimzelx Legemiddelform: injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: UCB Pharma (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spondyloartritter er en gruppe med autoimmune revmatiske sykdommer som kjennetegnes av betennelse i rygg- og bekkenledd (aksial spondyloartritt) eller betennelse i ledd og sener i armer og ben (perifer spondyloartritt) (2). Aksial spondyloartritt kjennetegnes vanligvis av smerter og stivhet i korsrygg, samt høyere opp i ryggen og rundt brystbenet. Smertene tiltar ofte på natta, slik at søvnen forstyrres. Stivhet og smerter blir vanligvis bedre ved aktivitet. Ved typiske symptomer på aksial spondyloartritt, uten at det kan påvises synlige forandringer på røntgen, blir sykdommen kalt for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Denne sykdommen kan gå tilbake av seg selv, men hos 10-20% av pasientene vil den over tid utvikle seg til radiografisk aksial spondyloartritt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom), dvs. at sykdommen kan påvises ved hjelp av røntgenbilder (3).

Forekomsten av spondyloartritter er omtrent 0,5-1,6 % av Norges befolkning (4). Dette utgjør 25 000 – 80 000 pasienter.

Dagens behandling

Behandlingsprinsippene for de ulike spondyloartrittene er i stor grad like (2). NSAIDs og glukokortikoider utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende lindringen. Biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARDs), TNF-hemmere og interleukinhemmere, anbefales dersom to ulike NSAIDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske (b) og målrettede syntetiske (ts) DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som medisinsk likeverdige. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har opprettet en anbudsavtale for behandling med legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi (TNF BIO), hvorav anbefalinger for behandling av aksial spondyloartritt inngår (5).

Virkningsmekanisme

Bimekizumab er et humanisert IgG1/k monoklonalt antistoff (interleukinhemmer) som gjenkjenner og binder seg til signalstoffene IL-17A-, IL-17F- og IL-17AF-cytokiner og blokkerer deres interaksjon med IL-17RA/IL-17RCreseptorkomplekset. Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A og IL-17F er involvert i flere inflammatoriske prosesser i kroppen. Bimekizumab hindrer disse signalstoffene fra å utøve sin vanlige effekt, som kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Bimzelx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (6).

Mulig indikasjon

Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst tre kliniske studier:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk spondyloartritt som har feilet på to ulike NSAIDs eller som er intolerante/kontraindiserte for NSAIDs-behandling (n = 240)	Bimekizumab i den dobbeltblindede behandlingsperioden og i vedlikeholdsfasen	Placebo i den dobbeltblindede behandlingsperioden etterfulgt av bimekizumab i vedlikeholdsfasen	Vurdering av SpondyloArthritis International Society 40% response criteria (ASAS40) respons etter 16 uker	NCT03928704 BE MOBILE 1 Fase 3	Juni 2022
Voksne pasienter med ankyloserende spondylitt som har feilet på to ulike NSAIDs eller som er intolerante/kontraindiserte for NSAIDs-behandling (n = 332)	Bimekizumab i den dobbeltblindede behandlingsperioden og i vedlikeholdsfasen	Placebo i den dobbeltblindede behandlingsperioden etterfulgt av bimekizumab i vedlikeholdsfasen	Vurdering av ASAS40 respons etter 16 uker	NCT03928743 BE MOBILE 2 Fase 3	September 2021
Studiedeltagere som har fullført BE MOBILE 1 og BE MOBILE 2 (estimert n = 485)	Bimekizumab	Ingen	Andelen pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT04436640 BE MOVING Åpen fase 3	Rekruttering pågår. Estimert avsluttet i august 2026

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Samme metode er bestilt til vurdering for behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, se NyeMetoder ID2021_013 Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for tilsvarende indikasjon: se NyeMetoder ID2019_120 , ID2019_126 , ID2020_081 og ID2021_093
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Bimzelx: Specialist Pharmacy Service, NHS. [hentet 05. oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bimekizumab/#:~:text=Bimekizumab>
2. Bekhterevs sjukdom og andre spondyloartritter. Helse Bergen. [oppdatert 29.mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/behandlinger/bekhterevs-sjukdom-og-andre-spondyloartritter>
3. Ankyloserende spondylitt – radiografisk aksial spondyloartritt (Bekhterevs sykdom) og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Spondylitten. [hentet: 5. oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.spondylitten.no/om-spondyloartritt/aksial-spondyloartritt-bekhterevs-sykdom-ikke-radiografisk-spondyloartritt/>
4. Spondyloartritter hos voksne. Norsk helseinformatikk. [oppdatert: 28. april 2022]. tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktskykdommer/spondylartropatier-hos-voksne/>
5. TNF BIO Anbefalinger / avtaleprodukter. [oppdatert: 27, september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>
6. Preparatomtale Bimzelx. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_145

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.3.2021 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 212-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Bimekizumab er et humanisert IgG1/k monoklonalt antistoff (interleukinhemmer).
- Psoriasisartritt er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis og tilhører gruppen av revmatiske betennelsessykdommer kalt spondyloartritter. Sykdommen utvikles som oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene.
- Omtrent to prosent av befolkningen har psoriasis og ca. 15% av disse får psoriasisartritt (utgjør i underkant av 40.000 pasienter).
- Dagens behandling: csDMARDS startes dersom NSAIDS ikke gir sykdomskontroll. bDMARDS vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige. Sykehusinnkjøp HF LIS har opprettet en anbudsavtale (TNF BIO) hvor anbefalinger for behandling av psoriasisartritt inngår.
- Identifisert to kliniske fase III studier estimert ferdig i 2021. Resultater er ikke publisert.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (2) - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer foreligger.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.03.2021.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC21 Virkestoffnavn: bimekizumab Handelsnavn: Bimzelx Legemiddelform: injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: UCB Pharma (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
☒ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet			

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

Omtrent to prosent av befolkningen har psoriasis og cirka femten prosent av disse får psoriasisartritt (3). Dette utgjør i underkant av 40 000 pasienter.

Dagens behandling

Behandlingsprinsippene for de ulike spondyloartrittene er i stor grad like (4). Konvensjonell syntetisk sykdomsmodifiserende behandling (csDMARDs), som salazopyrin og metotreksat, startes dersom NSAIDs ikke gir sykdomskontroll. Biologiske sykdomsmodifiserende behandling (bDMARDs), TNF-hemmere og interleukinhemmere, anbefales dersom csDMARDs ikke gir ønsket effekt. Biologiske og målrettede syntetiske DMARDs vurderes ut ifra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har opprettet en anbudsavtale for behandling med legemidler mot betennelsessykdommer innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi (TNF BIO), hvorav anbefalinger for behandling av psoriasisartritt inngår (5).

Virkningsmekanisme

Bimekizumab er et humanisert IgG1/k monoklonalt antistoff (interleukinhemmer) som gjenkjenner og binder seg til signalstoffene IL-17A-, IL-17F- og IL-17AF-cytokiner og blokkerer deres interaksjon med IL-17RA/IL-17RCreseptorkomplekset. Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A og IL-17F er involvert i flere inflammatoriske prosesser i kroppen. Bimekizumab hindrer disse signalstoffene fra å utøve sin vanlige effekt, som kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Bimzelx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (6).

Mulig indikasjon

Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv psoriasisartritt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (n = 852)	Bimekizumab	1. Adalimumab 2. Placebo, etterfulgt av bimekizumab i vedlikeholdsfasen	American College of Rheumatology (ACR) 50 respons etter 16 uker	NCT03895203 BE OPTIMAL Fase 3	August 2021
Voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på minst en TNF-hemmer (n = 400)	Bimekizumab	Placebo	ACR50 respons etter 16 uker	NCT03896581 BE COMPLETE Fase 3	Desember 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Samme metode er bestilt til vurdering for behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, se NyeMetoder ID2021_013 . Minst seks metoder er vurdert/bestilt til vurdering for tilsvarende indikasjon, se NyeMetoder.
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Bimzelx: Specialist Pharmacy Service, NHS. [hentet 05. oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bimekizumab/#:~:text=Bimekizumab>
2. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.3.2 Psoriasisartritt. [Oppdatert: 20. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.3.2.>
3. Norsk helseinformatikk. Psoriasisartritt. [Oppdatert: 11. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisgikt/?page=all>
4. Bekhterevs sykdom og andre spondyloartritter. Helse Bergen. [oppdatert 29.mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/behandlinger/bekhterevs-sjukdom-og-andre-spondyloartritter>
5. TNF BIO Anbefalinger / avtaleprodukter. [oppdatert: 27, september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>
6. Preparatomtale Bimzelx. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling for psoriasisartritt: Ikke-medikamentell behandling: Undervisning, tverrfaglig behandling med ergo- og fysioterapeut. Medikamentell behandling: NSAIDs som symptomlindrende behandling dersom ikke kontraindikasjon. Ved mono-/oligoartikulær artritt kan lokale injeksjoner med glukokortikoider benyttes. Ved aktiv polyartritt benyttes konvensjonell syntetiske DMARDs som metotrexat, sulfasalazin eller leflunomid. Dersom ikke tilstrekkelig effekt er det aktuelt med TNF-hemmer, interleukinhemmere (IL 17, IL -12/23) eller JAK-hemmer etter TNF-BIO. Komparator: Andre tilgjengelige IL-17-antagonister mot psoriasisartritt, per i dag ixekizumab og secukinumab. Evt. dyreste middel i TNF-BIO for denne indikasjonen (per i dag golimumab 100 mg/mnd)
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	Det er behov for metoden Bimekizumab vil inngå som alternativ til behandlingene som per i dag foreligger i TNF-BIO. I det enkelte tilfelle velges behandling ut fra rekkefølgen i TNF-BIO, og skiftes ut fra evt. manglende effekt, bivirkninger eller kontraindikasjon.

har/får i forhold til dagens alternativer.	
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Prevalens psoriasisartritt ca 0,1-0,2 %
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_146 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt	
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.	1. NSAIDs, Metotreksat, Arava, TNF hemmer, JAK hemmer, IL 17A hemmer, IL 23 hemmer, IL12/23 hemmer 2. TNF hemmer eller IL 17A hemmer
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.	1. Ja 2. Kan bli brukt som alternativ til annen biologisk medikament (IL 17A hemmer/TNF hemmer/jak hemmer/il12/23 hemmer) 3. Betydning ift priskonkurranse på andre IL 17a hemmer (pr i dag 2 andre godkjent for PsA) . Foreløpig er det uklart om IL 17A/IL-17F hemming gir ytterligere effekt i forhold til IL 17A hemming hos psoriasisartritt pasienter. Vist noe bedre effekt på hud. Dersom det vises bedre effekt av kombinasjonen 17a/17 F hemming en isolert 17A hemming vil medikamentet få større betydning.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Medikamentet vil bli aktuelt for PsA pasienter som har aktiv sykdom til tross for cDMARDs. Bruk vil være avhengig av LIS anbud/pris
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?	Nei
--	-----

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Stavanger universitetsjukehus	Revmatologisk avdeling	Kjartan Bryne overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_146

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.3.2021 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 213-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_147 Glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: konsentrat til injeksjonsvæske.
- Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL) og utgjør omtrent 35% av NHL. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50-60 % vil kunne kureres med kjemoterapi, men mange vil enten ikke respondere på behandling eller få tilbakefall (residiverende / refraktært (RR)-DLBCL). Pasienter med RR-DLBCL har svært dårlig overlevelse med en median på under 1 år.
- Samlet ble det diagnostisert ca. 1000 nye tilfeller av NHL i Norge i 2021. Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.
- Dagens behandling: Førstelinje: Rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi evt. etterfulgt av stråleterapi. Ved residiv/progresjon: < 65-70 år behandles med kjemoterapi som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) for de som responderer.
- Identifisert en klinisk fase I / II studie estimert avsluttet i juni 2023.
- Andre metoder er vurdert og besluttet innført for lignende indikasjoner f.eks. [ID2019_143](#) og [ID2019_035](#). Det finnes også flere andre metoder under vurdering.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA). Kan være egnet for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (2) - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) -vedlagt.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer kan bli påvirket. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2022.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Glofitamab til behandling av voksne pasienter med residiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: ukjent

Virkestoffnavn:
glofitamab

Handelsnavn:

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: Roche
(1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-
beinmargs- og lymfekreft.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), og utgjør omtrent 35 % av NHL. Median alder ved diagnose er ca. 70 år, og like mange menn og kvinner får sykdommen. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50-60 % av pasienter med DLBCL vil kunne kureres med kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på behandling eller få tilbakefall (residiverende/refraktært (RR)-DLBCL). Pasienter med RR-DLBCL har svært dårlig prognose, med en median overlevelse på under 1 år. For RR-DLBCL-pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) blitt sett på som den beste sjansen for kurasjon eller langsiktig palliasjon. Ca. halvparten av pasienter med RR-DLBCL er aktuelle for HMAS, men til tross for dette, vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år. (2)

Samlet ble det diagnostisert ca. 1000 nye tilfeller av NHL i Norge i 2021 (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021 (2). Standardbehandling for pasienter med DLBCL er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje, eventuelt etterfulgt av stråleterapi. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen at residiv/progresjon hos pasienter < 65–70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med HMAS for de som responderer. (2)

Virkningsmekanisme

Glofitamab er et bispesifikt antistoff som binder til CD-20 på B-celler og CD3 på T-celler samtidig. Dette fører til aktivering av T-cellene med påfølgende proliferasjon og frisetting av cytokiner og cytolytiske proteiner som forårsaker ødeleggelse av tumorceller (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer (5).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med RR DLBCL (inkludert DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL, trFL) tidligere behandlet med minst 2 tidligere systemiske behandlingslinjer (i del III) Estimert n = 860	Del III: <i>Monoterapi:</i> Obinutuzumab 1000 mg som enkeltdose 7 dager før Glofitamab monoterapi i totalt 12 sykluser. <i>Kombinasjons-terapi:</i> Som monoterapi, med tillegg av obinutuzumab 1000 mg fra syklus 2 og videre.	Ingen	Primært effektendepunkt del III: Komplett responsrate (CR) Sekundære effektendepunkter: ORR, DoCR, DoR, PFS, OS Diverse sikkerhetsendepunkter og farmakologiske endepunkter	NCT03075696 NP30179 Fase I/II Del I og II: doseeskalering Del III: doseeksponasjon	Estimeres avsluttet juni 2023

NOS: uspesifisert; HGBCL: høygradig B-cellelymfom; PMBCL: primært mediastinalt B-cellelymfom; trFL: transformert follikulært lymfom; CR: komplett respons; ORR: total responsrate; DoCR: Varighet av komplett respons; DoR: responsvarighet; PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert for lignende indikasjoner: se NyeMetoder ID2019_143 (revurdering av axicabtagene ciloleucel) og ID2019_035 (polatuzumab vedotin, bendamustin og rituksimab) - Andre metoder for lignende indikasjoner er foreslått til nasjonal metodevurdering: se NyeMetoder ID2021_027 (lisokabtagen maraleucel, ID2021_050 (lisokabtagen maraleucel), ID2022_121 (lisokabtagen maraleucel) og ID2020_111 (tafasitamab)
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (4, 6)

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 21-24 March 2022. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 21-24 March 2022 \(europa.eu\)](#).
2. Helsedirektoratet (2019). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 10. desember 2021, lest 06. oktober 2022). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
4. Specialist Pharmacy Service: Glofitamab (Lest 05.10.2022). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/glofitamab/#:~:text=glofitamab>
5. Roche Norge AS, Innspillsskjema til metodevarsel (innsendt 7. oktober 2022)
6. Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID3970]. NICE National Institute for Health and Care Excellence. [Lest 06.10.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10862>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_147 Glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer	
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.	3. linje palliativ målsetning: Ixotene, BOP dersom allotx ikke mulig
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.	Kan erstatte dagens praksis med bedre behandlingsresultater
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	RR DLBCL i 3 . linje
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	nei

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Avd. kreft og blodsykdommer	Peter Meyer seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_147 Glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer	
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.	DLBCL er den vanligste formen for non-Hodgkin lymfom. Ca 40% av pasientene med denne diagnosen vil ikke kureres med 1. linjes behandling. Av disse vil ca 15% kunne kureres med 2. linjes behandling bestående av høydose kjemoterapi og autolog stamcellestøtte. Spesielt pasienter med tidlig residiv etter primærbehandling eller HMAS eller pasienter med kjemorefraktær sykdom har svært dårlig prognose. De fleste dør innen kort tid med dagens muligheter, selv om utsiktene for denne gruppen vil bedres når vi nå har mulighet til å anvende CAR-T. Per i dag har vi flere kjemoterapiregimer som vi anvender i residivsituasjoner, men et mindretall av pasienter responderer på disse, spesielt ikke gruppen med primær refraktær sykdom. Jo flere linjer pasienten har mottatt jo mindre er sannsynligheten for respons på neste linjes kjemoterapi. Polatuzumab vedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin ble godkjent for ett år tilbake, og dette regimet brukes i klinisk praksis og er et alternativ for denne pasientgruppen. Behandling med CAR-T er nylig godkjent i beslutningsforum som tredje linjes behandling for refraktære/residiverte DLBCL pasienter. Denne muligheten vil gi gruppen et stort løft og CAR-T bør være komparator i en eventuell metodevurdering da det dreier seg om samme gruppe pasienter. ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Et annet studie publisert på samme gruppe pasienter vil være studiet publisert i 2019 av Sehn et al: NCT02257567 vedrørende polatuzumab vedotin, benadamustine og rituximab for pasienter med residiv/refraktær DLBCL. SCHOLAR-1 studien publisert i 2017 (Crump et al) gir et inntrykk av prognosen til den aktuelle pasientgruppen.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden?	Det er utvilsomt behov for ytterligere behandlingsmuligheter for denne pasientgruppen. SCHOLAR-1 studien som ble publisert i 2017

-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.	viste at pasienter med refraktær DLBCL har en ORR på 26% og en median overlevelse på 6 mnd med standard residivbehandling (immunkjemoterapi). Yescarta er nå godkjent og vil om kort tid bli tatt i bruk i Norge. I Zuma-1 studien som ligger til grunne for godkjenningen av yescarta var ett års PFS 44%, d.v.s. at 56% residiverer innen ett år og vil ha behov for ny behandling. Glofitamab har vist seg å være effektivt også for pasienter som har mottatt CAR-T tidligere. Dickson M, et al. EHA 2022 oral presentasjon av glofitamab phase 2 DLBCL expansion cohort: 51 (33,1%) av pasientene hadde tidligere mottatt CAR-T for residivert DLBCL. Av disse gjennombehandlede pasientene oppnådde 35% komplett remisjon av sin sykdom. 61% av disse hadde vedvarende CR etter 2 år. Dette er ekstremt gode resultater for denne gruppen pasienter og viser tydelig at det er klinisk behov for metoden. Enkelte pasienter vil ha så aggressiv sykdom at de ikke vil ha tid til å vente på CAR-T behandling (høsting av T-celler, genetisk endring og reinfusjon). Denne gruppen vil være høyaktuell for glofitamab som kan startes omgående. Konklusivt vil vi for pasienter med refraktær DLBCL velge mellom CAR-T og glofitamab, avhengig av hvor mye det haster med å komme i gang med behandling. For pasienter med residivert DLBCL etter HMAS eller residiv uten å være aktuell for HMAS er det vanskeligere å si hva som vil avgjøre behandlingsvalg mellom glofitamab og CAR-T. Da glofitamab har vist seg å være effektiv behandling også etter svikt på CAR-T, men den motsatte veien ikke er blitt undersøkt i studier, vil en gjerne anse CAR-T som førstevalg for de fleste. En usikkerhet og evt. hensyn som vi må ta ved valg av behandling er kapasiteten OUS har m.t.p. CAR-T.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det vises til tall angitt over der DLBCL er den største undergruppen av NHL. Ca 30% vil ikke kureres med første linjes behandling eller HMAS. Zuma-1 (yescarta) kan det se ut som om inntil 40% av pasientene kureres med CAR-T. De øvrige 60% vil kunne være aktuell for glofitamab.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer)

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Kreftavdelingen	Renate Berget Galleberg overlege

Innspill til Nye metoder

Metodevarsel:

ID 2022_147: Glofitamab til behandling av residiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom.

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.	Valg av tredjelinjebehandling vil være avhengig av flere faktorer; hvilken behandling som tidligere er gitt, toleranse for tidligere behandling, om HMAS er gitt som konsolidering i andrelinje samt pasientens helsetilstand/komorbiditet, funksjonsnivå og preferanser. Etablerte regimer som kan forsøkes for R/R DLBCL etter to eller flere systemiske behandlingslinjer inkluderer kjemoterapi, oftest i kombinasjon med rituksimab (R). Regimene har delvis overlappende effekt- og bivirkningsprofil. For en svært selektert og liten gruppe pasienter med god respons på behandlingen kan det søkes om ledsagende allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT). Kjemoimmunterapi («klassiske» regimer); • R-IKE / R-IME • R-GDP • R-DHAP • R-GemOx Kjemoimmunterapi (når uaktuelt med hematopoetisk stamcelletransplantasjon); • Pola-BR (ID2019_035) • R-ENAP • R-Trofosfamid

	Nylig ble axicabtagene ciloleucel innført for behandling av R/R DLBCL og R/R PMBCL etter to eller flere systemiske behandlingslinjer; • Yescarta (ID2019_143) Andre pågående metodevurderinger som kan bli relevante komparatorer; • Tafasitamab + lenalidomid (ID2020_111)
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.	Pasienter med R/R DLBCL som har progrediert på to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer er en heterogen gruppe pasienter med svært dårlig prognose. Median totaloverlevelse (OS) for denne pasientgruppen er kortere enn 6 måneder, på tross av flere etablerte regimer som kan vurderes/forsøkes (se over). For alle praktiske formål vil behandling i denne situasjonen ha livsforlengende siktemål (med unntak av de svært få som er aktuelle for allo-SCT). Det er et stort behov for alternative behandlingsprinsipper ved R/R DLBCL, slik som f.eks. bispesifikke T-celle-engasjerende antistoffer, da mange av disse pasientene vil ha sykdom som må anses å være refraktær for klassisk kjemoterapi. Således er det et klinisk behov for metoden. Metoden vil kunne bli brukt i stedet for etablert kjemoimmunoterapi. Hvilken rolle og plass denne metoden vil ha opp mot axicabtagene ciloleucel er foreløpig usikkert, men den har et potensiale for mer utbredt bruk sammenliknet med CAR-T (jf. nåværende indikasjonsområde, logistikk, toleranse/bivirkningsprofil mv). Jeg anser at den foreslåtte metoden vil kunne få en sentral rolle i forhold til dagens kjemoimmunoterapi dersom klinisk nytteverdi og toleranse bekreftes i pågående studie(r).
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Muligens 50-60 pasienter/år i Norge.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	«Compassionate-use»-program (CUP) for glofitamab godkjent av SLV 20.05.2021. «Orphan designation» for glofitamab godkjent av EMA 15.10.2021. Fase-I-delen av studien som ligger til grunn for metoden (NCT03075696) viser ORR > 50 %, og akseptabel toksisitetsprofil. Hutchings <i>et al.</i>, J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1959-1970. doi: 10.1200/JCO.20.03175 Foreløpige data (sammendrag) fra fase-II-delen (ekspansjonskohort) av samme studie viser ORR 50 % etter 9 måneders median oppfølgingstid, og vedvarende akseptabel toksisitetsprofil. Det mangler langtidsdata, men en overvekt av pasienter med CR har vedvarende remisjon ved siste oppdaterte datauttrekk. Lengre oppfølgingstid vil avklare om behandlingen har et kurativt potensiale. Dickinson <i>et al.</i>, J Clin Oncol. 2022 Jun 02; 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7500-7500. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7500
---	---

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus	Avdeling for kreftbehandling	Julian Hamfjord, lege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_147

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#) (26.05.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft og sjelden sykdom

Saksnummer 214-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_ 148 Niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse som omfatter en ny kombinasjon av eksisterende virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert.
- Niraparib er en PARP-hemmer. Abirateron er en hemmer av et enzymkompleks som er nødvendig for biosyntesen av androgen.
- Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) er en uhelbredelig sykdom og behandling gis med hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten.
- Det er om lag 5000 nye tilfeller av prostatakraft årlig i Norge. Flesteparten av de rundt 1000 mennene som årlig dør av prostatakraft i Norge, har mCRPC.
- Det er identifisert en fase III-studie estimert ferdig i februar 2027, foreløpige resultater foreligger.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft (oppdatert 14.40.2022 - feil opplysning i metodevarslet). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 2014 og 2017. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)

1.1 Oppsummering*

Metoden er en indikasjonutvidelse som omfatter en ny kombinasjon av eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1,8).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn:
niraparib/abirateron

Handelsnavn: -

Legemiddelform: tablett,
filmdrasjert

MT-søker/innehaver:
Janssen (1,2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos norske menn, med omtrent 5000 nye tilfeller årlig. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner for de fleste med en kastrasjonsfølsom fase, hvor sykdomsutvikling hemmes ved å fjerne effekten av testosteron, vanligvis ved kirurgi og/eller antihormonterapi (androgen deprivasjons terapi - ADT). Før eller senere vil imidlertid ikke dette være nok til å hindre progresjon og sykdommen går over i en kastrasjonsresistent fase. Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er en uheldelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Flesteparten av de rundt 1000 mennene som årlig dør av prostatakreft i Norge, har mCRPC (3, 4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakreft, sist oppdatert i november 2021 (3). Ved behandling av pasienter med mCRPC og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaxel, kabazitaxel og radium-223. Førstevalg er gjerne abirateron eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaxel, med mindre medikamentene er gitt i hormonsensitiv fase. I klinisk praksis velges ofte abirateron eller enzalutamid (nytt antihormonelt medikament, NHA) siden det er bedre tolerert sammenlignet med kjemoterapi. Forutsatt godkjenning av Nye metoder anbefales olaparib hos pasienter med BRCA1/2 etter progresjon på et NHA. Rebehandling med docetaxel kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall der det er gitt i hormonsensitiv fase. Ellers bør annen-linjes kjemoterapi med kabazitaxel tilbys pasienter som tidligere har mottatt docetaxel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et NHA. Radium-223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er forsøkt eller kontraindisert (3).

Virkningsmekanisme	Niraparib er et type kreftlegemiddel kalt en PARP-hemmer. PARP-hemmere blokkerer et enzym kalt poly [adenosindifosfat-ribose]-polymerase (PARP). Siden PARP hjelper celler med å reparere skadet DNA, vil blokkering av PARP bety at DNA i kreftcellene ikke kan repareres. Dette fører til at kreftcellene dør, noe som bidrar til å kontrollere kreften (5). Abirateron er en hemmer av et enzymkompleks som er nødvendig for biosyntesen av androgen (6). Pre-kliniske studier har vist kombinerte anti-tumor effekter mellom PARP- og androgene reseptorsignalveier (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Niraparib (Zejula) er indisert til ulike indikasjoner, men ingen inkluderer prostatakreft (5). Abirateron (Zytiga) har flere indikasjoner innenfor prostatakreft (6).
Mulig indikasjon	Niraparib/abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) (1,2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne menn (≥18 år) med mCRPC og serumtestosteron i kastrasjonsnivå ≤ 50 ng/dL, og som får behandling med gonadotropinanaloger eller som har hatt bilateral orkiektomi (kirurgisk kastrasjon av begge testiklene) (n = 765)	Behandlingsfase: niraparib 200 mg + abirateronacetat 1000 mg + prednison 10 mg daglig «Open-label extension» fase: ny formulering av niraparib 200 mg og abirateronacetat 1000 mg + prednison 10 mg daglig	Behandlingsfase: placebo + abirateronacetat 1000 mg + prednison 10 mg daglig	Primært utfallsmål: radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) Sekundære utfallsmål: totaloverlevelse (OS), tid til symptomatisk progresjon, bivirkninger, ++	NCT03748641 Fase III MAGNITUDE	Aktiv, rekrutterer ikke lenger pasienter Estimert ferdigstilt: februar 2027. Foreløpige resultater foreligger (2).

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Det foreligger ferdigstilte metodevurderinger for nye hormonlegemidler til første-, og andrelinjebehandling av mCRPC (abirateron: ID2013_036 og enzalutamid: ID2015_001), det er også bestilt metodevurderinger for olaparib til mCRPC i andre linje for BRCA muterte pasienter (ID2020_008), og for olaparib i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til mCRPC i første linje (ID2022_061).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

- (1) Niraparib with abiraterone acetate and prednisone for metastatic castration resistant prostate cancer, NIHR Innovation Observatory [oppdatert juli 2022]. Tilgjengelig fra: [27006-Niraparib-Abiraterone-acetate-Prednisone-for-Prostate-Cancer-V1.0-JUL2022-NON-CONF.pdf \(nihr.ac.uk\)](https://www.nihr.ac.uk/resources/implementation/reports/PDF/27006-Niraparib-Abiraterone-acetate-Prednisone-for-Prostate-Cancer-V1.0-JUL2022-NON-CONF.pdf)
- (2) Janssen Presents New Data Demonstrating the Combination of Niraparib and Abiraterone Acetate Plus Prednisone Significantly Improved Radiographic Progression-Free Survival as a First-Line Therapy in Patients with HRR Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Johnson & Johnson [oppdatert februar 2022]. Tilgjengelig fra: [Janssen Presents New Data Demonstrating the Combination of Niraparib and Abiraterone Acetate Plus Prednisone Significantly Improved Radiographic Progression-Free Survival as a First-Line Therapy in Patients with HRR Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | Johnson & Johnson \(jnj.com\)](https://www.jnj.com/news/janssen-presents-new-data-demonstrating-the-combination-of-niraparib-and-abiraterone-acetate-plus-prednisone-significantly-improved-radiographic-progression-free-survival-as-a-first-line-therapy-in-patients-with-hrr-gene-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer)
- (3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte, Helsedirektoratet [oppdatert november 2021]. Tilgjengelig fra: [Prostatakreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet](https://helsedirektoratet.no/prostatakreft-handlingsprogram)
- (4) Prostatakreft, Kreftlex [lest oktober 2022]. Tilgjengelig fra: [PROSTATAKREFT \(kreftlex.no\)](https://kreftlex.no/prostatakreft)
- (5) Preparatomtale Zejula, Statens legemiddelverk [lest oktober 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_no.pdf
- (6) Preparatomtale Zytiga, Statens legemiddelverk [lest oktober 2022]. Tilgjengelig fra: [Zytiga, INN-abiraterone acetate \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_no.pdf)
- (7) Saad F., et al, PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology 2022; 40:6_suppl, 11- 11. Tilgjengelig fra: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.011
- (8) Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency, [CHMP Agenda 12-15 September 2022 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/CHMP-Agenda-12-15-September-2022)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_148 Niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling er enzalutamide eller abiraterone (rimeligste variant) Komparator vil være sekvensiell behandling med abiraterone/enalutamide og senere PARP hemmer (ved BRCA1/2 mut.)
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.	Kan være behov, vil i så fall erstatte sekvensiell behandling i denne pasientgruppen. Om dette gir noen gevinst ift sekvensiell behandling er uvisst. Kommer ikke som en tilleggsbehandling med unntak av behandlingen mulig kan være aktuell for en større andel med HRR-BM varianter.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Muligens 20% av pas med metastatisk prostatacancer
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Moderat effekt. Bedrer tid til progresjon, usikkert om det påvirker overlevelse vesentlig.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Kreftavdelingen	Svein I. Helle overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_148

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft (NB – oppdatert 14.40.2022)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

NB – handlingsprogrammet er oppdatert 14.10.2022. Feil opplysning i metodevarslet

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@gmail.com
Tlf.:97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2014 og 2017 NEI ☐

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

Ny indikasjon ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 215-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_149 Futibatinib til tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Oral administrasjon.
- Fibroblast vekstfaktor-reseptor (FGFR) 1-4 er en familie reseptor tyrosin kinaser som regulerer celledeling og differensiering i normalt vev. Genomiske fusjoner og rearrangeringer av FGFR genet er funnet i flere kreftformer. Ved å blokkere disse variantene av FGFR, bidrar futibatinib til å redusere vekst og spredning av kreften.
- Gallegangskreft er en svulst som oppstår i slimhinnen i galletreet, enten inni leveren eller utenfor. Sjelden type kreft som ofte oppdages sent og derfor ofte har dårlig prognose.
- Årlig diagnostiseres rundt 100-120 personer med kreft i gallegangene i Norge. Rundt 15% av tilfellene har fusjon eller rearrangering i FGFR2 genet. Fem-års relativ overlevelse er 14 prosent for kvinner og 19 prosent for menn.
- Det er identifisert en fase I/II-studie avsluttet i mai 2021. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det jobbes nå med utarbeidelse av et nasjonalt handlingsprogram for kreft i galleganger og galleblære. Dette skal ut på ekstern høring, beregnet før utgangen av året, og antatt publisert jan/febr. 2023. Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.12.2022. Nytt virkestoff mot kreft og sjelden sykdom.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Futibatinib til behandling av tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EN04 Virkestoffnavn: futibatinib Handelsnavn: - Legemiddelform: Oral administrasjon MT-søker/innehaver: Taiho Pharma Netherlands B.V (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreft; Mage og tarm
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nvetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gallegangskreft (kolangiokarsinom) er en svulst som oppstår i slimhinnen i galletreet, enten inne i leveren (intrahepatisk kolangiokarsinom) eller vanligere utenfor (ekstrahepatisk kolangiokarsinom) (3). Genomsike endringer i FGFR 1-4 genet spiller en sentral rolle i onkogenesen for kolangiokarsinom (4). Sykdommen er en sjelden type kreft som gir lite symptomer i startfasen, og oppdages ofte sent i forløpet. Prognosen er derfor i mange tilfeller alvorlig. Dersom diagnosen stilles tidlig, og svulsten lar seg operere bort, er helbredelse mulig (3). Vanlige symptomer er smertefri gulsott, avbleket avføring, mørk urin og kløe, samt ukarakteristiske symptomer som slapphet, vekttap og magesmerter (3). Enkelte autoimmune sykdommer som ulcerøs kolitt (tarmbetennelse) og primær skleroserende kolangitt (kronisk betennelsestilstand i gallegangene) kan øke risiko for utvikling av gallekreft (5).

Årlig diagnostiseres rundt 100-120 personer med kreft i gallegangene i Norge (6). Antall nye tilfeller i Norge i 2020 var 84 menn og 95 kvinner (3). Hyppigst forekommer tilstanden blant personer i 50-70 års alder. Fem-års relativ overlevelse er 14 prosent for kvinner og 19 prosent for menn (6). Rundt 15% av tilfellene har fusjon eller rearrangering i FGFR2 genet (7).

Dagens behandling

Det foreligger ikke et Nasjonalt handlingsprogram for behandling av pasienter med galleveiskreft (6). De medisinske anbefalingene bygger på de britiske guidelines (BASL, GUT 2002;51:1-9) og føringer fra HPB seksjonen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) (6).

Behandlingen avhenger først og fremst av kreftsvulstens størrelse, plassering og om sykdommen har spredt seg (5). Kirurgi, cellegift og strålebehandling er de vanlige behandlingsformene. Kirurgi er eneste kurative behandling. Cellegift eller strålebehandling brukes i en viss utstrekning i tillegg til kirurgisk behandling, men oftest er slik behandling mest aktuelt som lindrende behandling (3).

Ved lokalavansert eller metastatisk sykdom anbefales ulike kombinasjoner av kjemoterapi for pasienter i god allmenntilstand og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon. Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi kan også være aktuelt i senere linjer for behandlingsmotiverte pasienter med god allmenntilstand.

Virkningsmekanisme	Fibroblast vekstfaktor-reseptor (FGFR) 1-4 er en familie reseptor tyrosin kinaser som regulerer celledeling og differensiering i normalt vev. Genomiske fusjoner og rearrangeringer av FGFR genet er funnet i flere kreftformer. Ved å blokkere disse variantene av FGFR, bidrar futibatinib til å redusere vekst og spredning av kreften (7).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Futibatinib in adults with previously treated cholangiocarcinoma in the liver with fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene fusions or other rearrangements (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med intrahepatisk kolangiokarsinom og FGFR2 fusjon eller rearrangeringer som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling. N = 386 (antar n=103 i den pivotale fase II delen av studien) (7)	Administreres oralt en gang daglig i en 21 dagers behandlingssyklus	Ingen	Objektiv Respons Rate (ORR) per RECIST Varighet av respons (DOR) Totaloverlevelse (OS)	NCT02052778 (TAS-120-101) fase I/II hvor fase II-delen er relevant for dette varselet	Avsluttet Mai 2021 Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_059 og ID2022_072 -Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for liknende indikasjoner, men ikke spesifikt for pasienter med FGFR gen rearrangering: se NyeMetoder ID2022_129
Metodevarsel	-Det finnes minst et relevant metodevarsel internasjonalt (1)

4. Referanser

1. Futibatinib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/futibatinib/>
2. European Medicines Agency (EMA) [Oppdatert Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-september-2022-meeting_en.pdf
3. Gallekreft, kolangiokarsinom, NHI [Oppdatert Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/galleveier/gallegangskreft/>
4. Bahleda et al Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1-4 inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology* 2020; 31 (10) 1405-12.
5. Galleblærekreft/gallegangskreft, HelseNorge [Oppdatert Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: [Gallekreft - helsenorge.no](http://Gallekreft-helsenorge.no)
6. Galleveiskreft, Helsedirektoratet [Oppdatert Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: [Introduksjon til pakkeforløp for galleveiskreft - Helsedirektoratet](http://Introduksjon-til-pakkeforlop-for-galleveiskreft-Helsedirektoratet)
7. Goyal L, et al Abstract CT010: Primary results of phase 2 FOENIX-CCA2: The irreversible FGFR1-4 inhibitor futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 fusions/rearrangements. *Cancer Res* 2021; 81(13_Supplement): CT010. https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/13_Supplement/CT010/669687/Abstract-CT010-Primary-results-of-phase-2-FOENIX

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: Futibatinib til behandling av tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering	
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 ved inoperabel galleveiskreft er palliativ kjemoterapi, når pasienten er i form til det. Kombinasjonen gemcitabin+cisplatin (GemCis) anses både i Norge og internasjonalt å være standardbehandling i første linje (1, 2, 3). Responsraten er omkring 26%, og median totaloverlevelse er rundt ett år (4). I andre linje er FOLFOX aktuelt, men med responser hos kun 5 % av pasientene (5). Internasjonalt er nå kombinasjonen GemCis + durvalumab (en type immunterapi) i ferd med å bli ny standardbehandling i første linje, basert på nylig publiserte resultater fra TOPAZ-1-studien (6). Denne behandlingen er foreløpig ikke metodevurdert i Norge. Galleveiskreft inndeles i intrahepatisk (iCCA) og ekstrahepatisk (eCCA) type, basert på antatt opprinnelse for kreftsykdommen i galleveiene. Samme systembehandling gis uavhengig av lokalisasjon. Hos omtrent en tredjedel av pasienter med iCCA antas det at man kan finne målrettbare genforandringer. Det er hos disse pasientene det er aktuelt å behandle med futibatinib eller annen FGFR-hemmer. I dag finnes en nasjonal godkjenning for off-label behandling med FGFR-hemmeren erdafitinib, og noen få pasienter har allerede fått denne behandlingen siden det inntil videre ikke finnes noen godkjent FGFR-rettet behandling i Norge. De fleste tilfeller av FGFR2-genfusjon sees ved iCCA. FGFR2-genfusjon regnes som en fenotype med bedre prognose (7). Effekten av behandling med FGFR2-hemmere har imidlertid vært formidabel. Respons på behandling med pemigatinib og infigratinib er rapportert å være på hele 35% (sammenlignet med responsraten på kun 5 % med FOLFOX i andre linje). Disse to FGFR2-hemmerne har dermed FDA-godkjenning i andre linje.

	Futibatinib er i motsetning til erdafitinib, pemigatinib og infigratinib en <i>irreversibel</i> hemmer av FGFR1-4 og antas å være enda mer potent, kanskje til og med effektivt etter progresjon på annen FGFR2-hemmer. I påvente av endelig publikasjon om effekt og sikkerhet ved bruk av dette legemiddelet ved iCCA og påvist FGFR2-genfusjon ble det ved årets ASCO-konferanse presentert endelige data etter median 25 måneders oppfølging av 103 pasienter (9). Det var respons hos 41,7 % med median varighet av respons på 9,5 måneder (median totaloverlevelse 20 måneder). Sikkerhet og toleranse god. Kun 4% fikk behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering av legemiddelet, og det var ingen behandlingsrelaterte dødsfall. Hyperfosfatemi var vanligste bivirkning (hos 85%), hvilket anses som en klasseeffekt for FGFR2-hemmere og i de fleste tilfeller er håndterbart (hvilket også er vår erfaring med erdafitinib). Dette førte til at FDA 30.9.22 godkjente futibatinib til behandling i andre linje ved påvist FGFR2-genfusjon/-rearrangering (10).
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.	Genforandringen påvises normalt ved NGS (gensekvensering, mRNA), hvilket ESMO anbefaler at man gjør hos alle pasienter med galleveiskreft (8). Norske retningslinjer foreløpig ikke etablert på dette området. FGFR2-genfusjon sees i om lag 10-15 % av tilfellene ved iCCA (7). Ved OUS benyttes et genpanel som inkluderer FGFR-genfusjon stadig oftere hos slike pasienter, ofte i regi av en studie. Vi har det siste året påvist ett slikt tilfelle med FGFR2-genfusjon hos en pasient med iCCA. Vår erfaring er at det er stor variasjon i rutiner for genprofilering ved iCCA ved andre helseforetak. Noen tilbyr dette rutinemessig (f.eks. ST HF), mens andre ikke gjør det (f.eks. SØ HF). I mange tilfeller mangler god nok histologisk prøve til at genprofilering kan gjøres i vev, og til nå er andre metoder for påvisning av FGFR2-genfusjon ikke etablert i Norge. For mange pasienter utføres genetisk profylering dermed på et sent tidspunkt, ofte for sent til å kunne tilby FGFR2-rettet behandling. Hvis denne praksis endres, vil det kunne være noen flere pasienter som er aktuelle for behandlingen, men vi anser likevel dette som en sjelden tilstand. Per i dag kan vi for de få dette gjelder fortsatt benytte den nasjonale avtalen om bruk av erdafitinib. Denne behandlingen er imidlertid langt dårligere dokumentert. Behandling med (pemigatinib, infigratinib og) futibatinib er det derfor viktig å få etablert i Norge, på bakgrunn av solide kliniske data, slik at de få pasientene som vil kunne ha nytte av å få FGFR2-rettet behandling ved galleveiskreft, får det ved bruk av behandling der både effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Se foregående.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Referanser: 1. NGICG-retningslinjer for Kolangiokarsinom, sist oppdatert april 2021. https://ngicg.no/uploads/mp8eRUcz/NGICG-HPBretningslinjerKolangiocarcinomerapril2021V14.doc.pdf 2. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324 3. Brindley et al, Nat Rev Dis Primers 2021. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2 4. Valle et al, Ann Oncol 2016. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324 5. Lamarca et al, Lancet Oncol 2021. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9 6. Oh et al, NEJM Evid 2022. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015 7. Chakrabarti, Finnes & Mahipal, Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022. https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2039118 8. Mosele et al, Ann Oncol 2020. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014 9. ASCO Annual Meeting: Updated results of the FOENIX-CCA2 TRIAL Efficacy and safety of futibatinib in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harbouring FGFR2 fusions/rearrangements. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4009 10. FDA grants accelerated approval to futibatinib for cholangiocarcinoma. Date: 2022-09-30. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-futibatinib-cholangiocarcinoma

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	Olav Dajani, overlege og fagansvarlig for kreft i lever, galleveier og bukspyttkjertel

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_149

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeselekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Det jobbes nå med utarbeidelse av et nasjonalt handlingsprogram for kreft i galleganger og galleblære. Dette skal ut på ekstern høring, beregnet før utgangen av året, og antatt publisert jan/febr. 2023

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: ingunn.lovstad.sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft og sjelden sykdom

Saksnummer: 216-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Sykehusinnkjøp HF
Dato:	01.12.2022

Oppdrag: ID2022_056 Oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali. Til drøfting.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt Sykehusinnkjøp HF i oppdrag å utarbeide et prisnotat. Firma oppgir at de ikke planlegger å lansere legemidlet i Norge. Sykehusinnkjøp HF foreslår at oppdraget avbestilles og at det vurderes om det er behov for en beslutning.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (23.05.2022)

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali.

Sak 216-22

ID2022_056 Oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali

Til: Bestillerforum for Nye Metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18.11.2022

1. Innledning

Det vises til forslag innsendt fra Sykehusinnkjøp til Bestillerforum 15.03.2022:

Oktreotid (injeksjonspreparater) anskaffes i åpen anbudskonkurranse i dag. Oktreotid (og lanreotid) er tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten etter overføring av finansieringsansvaret 1.2.2019 uten forutgående beslutning i Beslutningsforum.

Oktreotid- og lanreotidpreparatene anskaffes i dag gjennom en åpen anbudskonkurranse med avtaler som varer til 30.04.2023.

Det er nylig søkt om markedsføringstillatelse i EU for Mycapssa (oral kapsel). Mycapssa (oktreotid) er markedsført i USA og har en kostnad som er betydelig høyere enn eksisterende avtalepriser for oktreotid. Det er behov for en beslutning i Beslutningsforum mht hvorvidt Mycapssa skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten eller ikke. Relativ effekt av Mycapssa vs eksisterende oktreotid/ lanreotid preparater til injeksjon bør vurderes, dvs.

- Har Mycapssa like god klinisk effekt som injiserbart oktreotid?

- Har Mycapssa klinisk effektdokumentasjon som tilsier at legemiddelet kan ha et høyere kostnadsnivå enn eksisterende legemidler?

Uten en bestilling av metodevurdering, er det muligheter for at produktet vil kunne tas i bruk i spesialisthelsetjenesten uten forutgående beslutning i Beslutningsforum, og uten deltagelse i anbudskonkurranse.

Videre vises det til bestilling i Bestillerforum 23.05.2022:

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali.

Firma oppgir at de ikke planlegger å lansere oktreotid (Mycapssa) i Norge.



2. Bakgrunn

Oktreotid (Mycapssa) til behandling av voksne med akromegali fikk positive opinion i EMA 15.09.2022 (1).

Mycapssa is indicated for maintenance treatment in adult patients with acromegaly who have responded to and tolerated treatment with somatostatin analogues.

Det er ikke bestilt metodevurdering i denne saken.

3. Problemstillinger

I e-mail 09.11.2022 oppgir firma at de ikke har planer om å lansere legemidlet i Norge. Firma har ikke søkt om maksimalpris på nåværende tidspunkt.

4. Oppsummering

Sykehusinnkjøp anbefaler at saken avbestilles eller går til nei-beslutning basert på at firma ikke planlegger å lansere oktreotid (Mycapssa) i Norge.

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mycapssa>

Saksnummer: 217-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF
Dato:	01.12.2022

Oppdrag: ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Deling av oppdrag. Til orientering

Hva saken omhandler i korte trekk

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har den 28. november 2022 avklart skriftlig at et oppdrag kan deles i to. Formålet med notatet er å informere hele Bestillerforum.

Bakgrunn

Bestillerforum for nye metoder ga i sitt møte 31.05.2021 følgende oppdrag: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sykehusinnkjøp har sett nærmere på legemidlene Imbruvica og Calquence. De har samme godkjente indikasjoner som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-hemmer ved tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi. For å likebehandle de to leverandørene av Imbruvica og Calquence, har Sykehusinnkjøp foreslått til Bestillerforum at oppdrag om metodevurdering for Calquence følger samme inndeling som Imbruvica. Oppsummert betyr det at oppdrag til ID2021_087 deles i to.

Sykehusinnkjøp foreslo samtidig å endre oppdraget til kun prisnotat for populasjonen eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Bestillerforum for nye metoder har vurdert at dette er ok og har den 28. november 2022 skriftlig besluttet at oppdraget deles i to. Oppdraget blir da endret til:

ID2021_087 Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Gjenstående oppdrag får nytt ID-nummer: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (**ID2022_150**)

Saksnummer: 218-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder
Dato:	02.12.2022

**Oppdrag: ID2017_038, ID2022_072, ID2021_083, ID2021_056 og ID2021_071.
Søknader om markedsføringstillatelse trukket. Til drøfting.**

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk opplyser at firmaene har trukket sine søknader om markedsføringstillatelse for virkestoffene og/eller legemidlene til følgende oppdrag: ID2017_038, ID2022_072, ID2021_083, ID2021_056 og ID2021_071. Samtlige oppdrag foreslås dermed avbestilt.

Oppdrag det gjelder:

1. Oppdrag: ID2017_038 Binimetinib (Balimek) til behandling av pasienter med inoperabelt metastatisk melanom med NRAS mutasjon.

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.05.2017: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for binimetinib ved inoperabelt metastatisk melanom med NRAS-mutasjon.

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for legemidlet Balimek til indikasjonen.

Link til mer informasjon på hjemmesiden til det europeiske legemiddelverket (EMA):

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/balimek>

2. Oppdrag: ID2022_072 Infigratinib til behandling av voksne med tidligere behandlet ikke-resekerbar lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft)

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Infigratinib til behandling av voksne med tidligere behandlet ikke-resekerbar lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for dette nye virkestoffet.

Link til mer informasjon på hjemmesiden til EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/febseltiq>

3. Oppdrag: ID2021_083 Arimoklomol (Miplyffa) til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC).

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 21.06.2021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for arimoklomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

NYE METODER

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for dette nye virkestoffet.

Link til mer informasjon på hjemmesiden til EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/miplyffa>

4. Oppdrag: ID2021_056 Sitoiganap til behandling av gliom

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 26.04.2021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sitoiganap til behandling av gliom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for dette nye virkestoffet.

Link til mer informasjon på hjemmesiden til EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/sitoiganap>

5. Oppdrag ID2021_071 eflornitin og sulindac (Flynpovi) som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 31.05.2021: Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse. En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eflornitin / sulindac som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk opplyser om at firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for denne nye kombinasjonen av eksisterende virkestoffer.

Link til mer informasjon på hjemmesiden til EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/flynpovi>

Forslag til beslutning for samtlige oppdrag:

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget da firma har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse.

Saksnummer: 219-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk Sekretariatet for nye metoder
Dato:	02.12.2022

Oppdrag: ID2017_117 Rovalpituzumab tesirine til vedlikeholdsbehandling av småcellet lungekreft etter kjemoterapi. Ingen søknad om markedsføringstillatelse foreligger. Til drøfting.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder gav, basert på et metodevarsel, den 22.01.2018 følgende oppdrag: En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rovalpituzumab tesirine til vedlikeholdsbehandling av småcellet lungekreft etter kjemoterapi.

Statens legemiddelverk opplyser om at det så langt ikke er noen firma som har søkt om markedsføringstillatelse for dette virkestoffet.

Forslag til Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Saksnummer: 220-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder
Dato:	02.12.2022

Oppdrag: ID2020_100 Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Forslag om å avbestille oppdrag. Til drøfting.

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår å avbestille oppdraget om en metodevurdering av Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling (ID2020_100). Forslaget som ligger til grunn for oppdrag ID2020_100 til andrelinjebehandling kom inn før beslutningen om å innføre legemidlet for oppdrag ID2015_020/2018_057.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk mener at RHF-ene bør vurdere om det fortsatt er behov for å metodevurdere bruken av Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon (ID2020_100).

Bestillerforum for nye metoder gav 26.10.2020 følgende oppdrag basert på et innspill/forslag fra et fagmiljø: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osimertinib (Tagrisso) behandling i andrelinje av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon (ID2020_100).

Etter at overnevnte oppdrag ble gitt i Bestillerforum fattet Beslutningsforum for nye metoder den 22.03.2021 følgende beslutning for ID2015_020/ ID2018_057:

1. Osimertinib (Tagrisso) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Forslag til beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Saksnummer: 221-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	01.12.2022

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_113, og ID2021_054. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av 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.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.09.2022)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teclistamab (Tecvayli) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 15.11.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teclistamab (Tecvayli) til behandling av 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. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_054 Pegcetakoplan (Aspaveli) er indisert til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.04.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 25.11.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegcetakoplan (Aspaveli) til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som er anemiske etter behandling med C5-inhibitor i minst 3 måneder. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 222-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	15.11.2022

Bestilling: ID2017_022 - Forenklet metodevurdering med beskrivelse av effekt og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft (ID2017_022). Hvis ikke firma leverer inn dokumentasjon bes Statens legemiddelverk om å sammenstille tilgjengelig dokumentasjon.

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdraget ble gitt av Bestillerforum RHF første gang den 20.03.2017. Etter den tid, ble oppdraget endret flere ganger, samt at Bestillerforum RHF den 22.10.2018 avbestilte oppdraget grunnet at legemiddelfirma trakk søknaden om markedsføringstillatelse i EMA. Link til EMA:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-opdivo-nivolumab_en.pdf,
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-opdivo-ii-30_en.pdf

Den 23.09.2019, ble oppdraget reaktivert, med oppdragstittelen beskrevet over, etter beslutning i interregionalt fagdirektørmøte den 18.09.2019: *De regionale fagdirektørene gir unntak på gruppenivå for andrelinjebehandling inntil saken er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder. Fagdirektørene ber om at pasienter som får denne behandlingen blir registrert i register. Link til beslutningen om unntak [her](#).*

Bakgrunn for saken

BMS søkte i desember 2016 EMA om indikasjonsutvidelse for nivolumab til pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft til CHMP basert på resultater fra CHECKMATE-142.

CHECKMATE 142 (NCT 02060188) er en åpen, enarmet, fase II, multiparallell kohortstudie av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft. Pasientene var intolerante eller hadde hatt progresjon under eller etter behandling med fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, og irinotecan-basert cytostatika. Studiedesignet besto av to steg hvor det ble behandlet med

nivolumab i steg en 1 og nivolumab ± ipilimumab i steg 2. Det var 74 pasienter i nivolumab monoterapi-kohorten og 119 pasienter i nivolumab + ipilimumab-kohorten¹.

I juni 2017 godkjente FDA nivolumab for metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft for pasienter eldre enn 12 år som hadde progresjon etter behandling med fluoropyrimidine, oxaliplatin og irinotecan basert på CHECKMATE-142, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-nivolumab-accelerated-approval-msi-h-or-dmmr-colorectal-cancer>

I desember 2017 ble imidlertid søknaden trukket tilbake i EMA etter at CHMP hadde gjennomgått og vurdert dokumentasjonsgrunnlaget. CHMP var av den oppfatning at resultatene fra CHECKMATE-142 studien ikke var tilstrekkelige for å kunne evaluere en behandlingsfordel av nivolumab for disse pasientene. Studien sammenliknet ikke nivolumab med andre behandlinger, og det var bekymringer rundt studiedesign og bruk av kriterier for å selekttere og kategorisere deltagere i studien. Ikke minst var det usikkerhet knyttet til den faktiske prognostiske og/eller prediktive verdien av dMMR/MSI-H i metastatisk setting ved kolorektalkreft. **Nivolumab har ikke godkjent indikasjon for bruk som monoterapi ved kolorektalkreft i Norge.**

Til behandling av kolorektal kreft har nivolumab har følgende godkjente indikasjon:
- i kombinasjon med ipilimumab til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi

Det ble gitt et oppdrag, ID2020_103, for denne kombinasjonsbehandlingen 14.12.2020, med oppdatert metodenavn den 05.01.2021: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft. Legemiddelverket har mottatt dokumentasjonspakke for dette oppdraget.

Den 26.10.2020, ble det gitt et oppdrag for Pembrolizumab (Keytruda), ID2020_078, med oppdatert bestillingsordlyd 29.11.2021: pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.

Dette oppdraget er ferdigbehandlet og det ble tatt en beslutning i Beslutningsforum den 17.01.2022.

1. Pembrolizumab (Keytruda) innføres til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

¹ Overman et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2017;18(9):1182-91.

Effekten av pembrolizumab i denne vurderingen er dokumentert gjennom KEYNOTE-177, en randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet pembrolizumab med FOLFOX/FOLFIRI eventuelt i kombinasjon med bevacizumab eller cetuximab. KEYNOTE-177 studien har et studiedesign som gir en høy evidensgrad for vurdering av relativ effekt av pembrolizumab sammenliknet med en komparator som er relevant i norsk klinisk praksis².

Anbefaling til Bestillerforum

Nivolumab har ikke godkjent indikasjon i Norge som monoterapi for pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektalkreft.

Etter beslutningen om å ta i bruk pembrolizumab basert på metodevurderingen ID2020_078, vil pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektalkreft kunne behandles med en immunsjekkpunktshemmer (pembrolizumab) i førstelinje. Som følge av denne beslutningen anbefales det en revurdering av gruppeunntaket for denne pasientgruppen, da de nå får tilbud om behandling med immunssjekkpunktshemmer i førstelinje.

Legemiddelverket anbefaler at ID2017_022 kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

² André et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(23):2207-18.

Saksnummer: 223-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	02.12.2022

Referater fra møter i Nye metoders referansegrupper 11.11.2022. Til orientering.**Hva saken omhandler i korte trekk**

Det er etablert to nye referansegrupper for Nye metoder, en for legemidler og en for ikke-legemidler. Første møte i begge gruppene ble avholdt 11.11.2022. Referat fra møtene er vedlagt.

Anbefaling til konklusjon

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Vedlegg

- Vedlegg 1: Nye metoder sin referansegruppe for legemidler. Endelig referat fra møte 11112022
- Vedlegg 2: Nye metoder sin referansegruppe for ikke-legemidler. Endelig referat fra møte 11112022

Referat – Referansegruppen for Nye metoder – legemidler

Sted: Teams
Tidspunkt: 11.11.2022, kl. 09:30 – 10:55
Deltakere: Inger Cathrine Bryne (administrerende direktør i Helse Vest og leder av Beslutningsforum)
Jan Frich (fagdirektør i Helse Sør-Øst)
Björn Gustafsson (fagdirektør i Helse Midt-Norge)

Medlemmer:
Karoline Knutsen (LMI)
Kari Rolfsjord (vikar for Katrine Bryne) (LMI)
Stine Høibak-Nissen (Kreftforeningen)
Heidi Flemmen (Legeforeningen)
Helene Thon (FFO)
Frafall: Urd Andestad (Farmaceutisk Forening)

Observatører:
Asbjørn Mack (Sykehusinnkjøp HF)
Jan Marcus Sverre (Folkehelseinstituttet)
Morten Græsli (Helsedirektoratet)
Hans Petter Næss (Helsetilsynet)
Ellen Nilsen (Sekretariatet for Nye metoder)
Michael Vester (Sekretariatet for Nye metoder)
Helene Örthagen (Sekretariatet for Nye metoder)

Referent: Sekretariatet for Nye metoder

Agenda

1. Innkalling og agenda
2. Presentasjonsrunde
3. Mandat for referansegruppen (arbeidsform og forventinger)
4. Status for oppfølgingen av evalueringen av nye metoder – raskere saksbehandling
5. Innspill til strategiplan for videreutviklingen av Nye metoder
6. Eventuelt

Mandat for referansegruppen

Mandatet ble gjennomgått i møtet. Følgende er foreslått som mandat for referansegruppen:

Referansegruppene til Nye metoder skal være rådgivende og jobbe på overordnet strategisk nivå. I første omgang skal gruppene bidra til å utvikle gruppenes mandat samt gi råd til strategisk dokument. Referansegruppene leverer en årlig oppsummering av sitt arbeid som tas inn i Nye metoder sin årsrapport.

Mandatet vil bli tema igjen på kommende møter og skal utvikles i dialog med Referansegruppen.

NYE METODER

Referansegruppen vil ledes av leder av Beslutningsforum eller leder av Bestillerforum. Møtene organiseres av sekretariatet for nye metoder. Det planlegges for 1-2 møter i halvåret, eventuelt flere ved behov. Det kan også være behov for felles møtepunkter mellom de to referansegruppene som er etablert, for henholdsvis legemidler og ikke-legemidler.

Det kom et innspill om at hele referansegruppen ønsker å bli informert på et overordnet nivå om innføring av større endringer / tiltak som påvirker aktørene og systemet. Detaljerte diskusjoner om endringer / tiltak kan diskuteres og forankres bilateralt med relevant aktør/organisasjon. Det ble foreslått som et fast punkt på møtene at sekretariatet informerer om pågående arbeid og prosesser. Det ble også foreslått å ha med et punkt om bærekraft og ressurser i systemet.

Medlemmene av referansegruppen oppfordres til å melde inn saker til referansegruppemøtene, gjerne i god tid hvis det kreves forarbeid. Det ble også understreket at referansegruppen skal være et rådgivende organ.

Når det gjelder møte- og arbeidsform kom det innspill om at det var ønskelig med et fysisk møte i året og at det kunne være behov for enkelte lengre møter.

Status for oppfølging av evalueringen av nye metoder – raskere saksbehandling

Michael Vester, sekretariatet for nye metoder orienterte om arbeidet med oppdraget om raskere saksbehandling. Bakgrunnen for arbeidet var kapasitetsutfordringer og manglende bærekraft i systemet. Arbeidet har vært prioritert og det ble tidlig avklart at dette deloppdraget skulle fokusere på legemiddel-området. Målet har vært å korte ned tiden som brukes for å utarbeide beslutningsgrunnlag, og tiltakene har vært rettet mot det som ville ha størst innflytelse på å redusere tiden og bidra til færre oppdrag.

Rapporten i sin helhet er publisert på nyemetoder.no. Hovedanbefalinger i rapporten:

- Overgang til å basere prosess og bestillinger av metodevurderinger på anmodning fra firma i stedet for metodevarsler.
- Forenklet prosess for nye indikasjoner for PD1- og PD-L1-hemmere.
- Innføring av vurdering av sammenlignbarhet ved LIS spesialistgrupper, onkologi som første område.
- Klinikerinnspill til prioritering av oppdrag som venter (køen) – køen er redusert så det gjenstår ikke så mye her.

Innspill og diskusjon i møtet – punkter

- Firmaene kan få en rolle i å foreslå ulike forenklinger gjennom anmodningsskjemaet. LMI ønsker å bidra til utforming av skjemaet.
- Firmaene, men også referansegruppen, kan bidra i diskusjonen om andre områder enn PD-1/PD-L1-hemmere som kan egne seg for forenklinger.
- Viktig med transparens rundt vurderinger av sammenlignbarhet.

NYE METODER

- Det er viktig å løfte klinikerinvolveringen her selv om det kan være krevende. Det må sørges for at klinikere har ressurser og kapasitet til å bidra og at oppdragene til LIS spesialistgrupper er tydelige.
- Det ble pekt på at det er behov for å styrke brukermedvirkningen i prosessene.
- Ønske om mer informasjon om tidslinjer og ansvar for de ulike tiltakene i etterkant av møtet.

Nye metoder understreker viktigheten av videre dialog rundt utformingen av prosessene og at de enkelte aktørene vil bli involvert i arbeidet. Det jobbes nå med implementering av anbefalingene i rapporten. Nærmere informasjon om gjennomføring av arbeidet og en tidsplan vil legges ut på nettsidene til Nye metoder.

Jan Frich kommenterte at oppfølgingen etter evalueringen også inkluderte et arbeid på økt klinikerinvolvering. Det har vært jobbet mye på dette området, blant annet er det gått opp noen begrepsdefinisjoner. I Nye metoder brukes begrepet «fagekspert» om fagpersoner som bidrar med innspill og i metodevurderingsarbeidet. Fagpersoner fra ulike profesjoner, ikke bare klinikere, kan være fageeksperter. Det blir viktig å finne et balansepunkt mellom at fagfolk er travle og primært behandler pasienter, samtidig som det er sentralt å ha dem med i metodevurderingsarbeidet. Nye metoder må legge til rette for tilstrekkelig involvering og forventningsavklaring. Nye metoder ser at det blir viktig med gode diskusjoner med fagmiljøene fremover rundt fageeksperters habilitet og vurderinger av dette. Informasjon i møtet om at det pågår krevende diskusjoner om habilitet i Danmark, hvor de i økende grad er bekymret for rekruttering av fageeksperter og habilitet.

Det jobbes med å styrke rekruttering av fageeksperter ved også å få forslag til fageeksperter fra de fagmedisinske foreningene i Legeforeningen. Nye metoder presiserer at vi både ønsker og er avhengige av fageeksperter.

Det ble også informert om at alle metodevurderinger legges ut på nettsidene med en gang de er ferdigstilt slik at alle kan gi innspill. Metodevurderingene ligger ute i god tid før beslutning i Beslutningsforum.

Innspill til strategien for videreutviklingen av Nye metoder

Jan Frich presenterte arbeidet med en strategi for Nye metoder.

Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har i forlengelsen av evalueringen pekt på fem prioriterte områder for utviklingen av systemet. Nye metoder ønsker å utvikle en strategi som kan ligge til grunn for videreutvikling av systemet, og det er rimelig å ta utgangspunkt i og utvikle mer konkrete tiltak innen disse områdene. Områdene er:

1. Tilpassinger for bedre håndtering av medisinsk utstyr
2. Korte ned saksbehandlingstiden
3. Styrking av medvirkning og åpenhet
4. Koordinering av det strategiske utviklingsarbeidet
5. Bedre implementering gjennom oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer og veiledere

Referansegruppen ble bedt om å gi innspill til områdene og til det videre arbeidet med en strategi.

NYE METODER

Innspill i møtet:

- Det ble pekt på at persontilpasset medisin/presisjonsmedisin ikke er tatt med i listen og at RHF-ene burde spesifisere noe på dette punktet. Referansegruppen gir også innspill om at RHF-ene burde ha med et punkt på styrking og tydeliggjøring av kommunikasjon.
- På punkt 2 er det ikke kun rask saksbehandling som er viktig. Innspill om å inkludere kapasitet og bærekraft, i tillegg til tidsaspektet. Det ble spesifisert at det er viktig å ha med seg at kortere saksbehandlingstid ikke alene medfører raskere tilgang. Viktig at det også tydeliggjøres i systemet hvilke tiltak som iverksettes/er iverksatt for å redusere tilgangstiden i de sakene som er vanskelige og som man vet vil bli vanskelige i fremtiden.
- Tidsperspektiv, eierskap og videre prosess med utarbeidelse av strategien ble etterspurt.
- Økt og mer helhetlig brukermedvirkning ble trukket frem som viktig. I dag er den fragmentert i systemet, og hensikten med brukermedvirkning oppfylles således ikke.
- Det ble pekt på at arbeidet med unntaksordningen kunne vært inkludert.
- På hvilken arena skal overordnede prioriteringsspmål diskuteres? Regjeringen har varslet at det skal settes i gang et arbeid med en ny prioriteringsmelding som skal være ferdig i 2024.
- Forslag om å gjennomføre en SWOT-analyse som kartlegger muligheter og utfordringer som et innledende arbeid i forbindelse med den strategiske utviklingsplanen.

Nye metoder presiserte at det var gjort en del arbeid på presisjonsmedisin parallelt med evalueringen av systemet, blant annet i form av innføring av alternative prisavtaler og etablering av en strategi for persontilpasset medisin i helseforetakene, men at det er et godt innspill å inkludere det som et punkt i strategien.

Nye metoder forholder seg til de prioriteringskriteriene Stortinget har besluttet. Når arbeidet med ny prioriteringsmelding har startet i departementet, kan vi komme tilbake til dette temaet.

Når det gjelder eierskap til strategien og videre prosess, så er det de regionale helseforetakene (RHF-ene) som eier Nye metoder. Leder av Beslutningsforum er den øverste representanten for systemet og denne funksjonen rullerer mellom RHF-ene. Referansegruppen vil være viktig som dialogpartner og for innspill, men Nye metoder ved RHF-ene er eiere av strategien. Strategien er foreslått å ha et 5-10-årsperspektiv.

Følgende prosess for det videre arbeidet med strategien ble foreslått:

- Justert rammeverk til strategien basert på innspill i dette møtet vil sendes ut i etterkant av møtet og referansegruppen vil bli bedt om å gi innspill.
- Parallelt vil det bli bedt om innspill til strategien fra andre relevante aktører og interessenter.
- Innspillene innarbeides og nytt utkast diskuteres på et møte i slutten av januar. Revidert utkast vil bli sendt ut i forkant av møtet.
- Innspill basert på diskusjonene innarbeides i dokumentet før et nytt møte i februar/mars.

NYE METODER

- Nye metoder skal levere et deler/skisse til strategi til HOD 1. april
- Innspill og spørsmål om strategien og om oppfølging av de andre oppdragene etter evalueringen sendes til sekretariatet for nye metoder på e-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Oppfølgingspunkter: plan for videre arbeid med strategien

- Nye metoder/RHF-ene skal levere deler/skisse til strategi for Nye metoder til HOD 1. april 2023.
- Arbeidsplan frem til april:
 - Referansegruppen sender innspill til hva som er viktig å redegjøre for i strategien senest fredag 6. januar. Innspillene sendes til sekretariatet for nye metoder (e-postadresse: nyemetoder@helse-sorost.no)
 - Basert på innkomne innspill utarbeides ny skisse til strategi som sendes til referansegruppen.
 - Referansegruppen kalles inn til et 2-timers møte i slutten av januar (dato avklares).
 - Nye metoder forsetter skrivearbeidet og sender ny skisse til referansegruppen i februar.
 - Referansegruppen har møte i februar/mars
 - Nye metoder sender deler/skisse/status til HOD 1. april

NYE METODER

Referat – Referansegruppen for Nye metoder – ikke-legemidler

Sted: Teams

Tidspunkt: 11.11.2022, kl. 11:00 – 12:00

Deltakere: Inger Cathrine Bryne (administrerende direktør i Helse Vest og leder av Beslutningsforum)
Jan Frich (fagdirektør i Helse Sør-Øst)
Björn Gustafsson (fagdirektør i Helse Midt-Norge, og leder av Bestillerforum)

Medlemmer:

Jan Ivar Nygårdsvold Ingebrigtsen (Melanor)

Henriette Ellefsen Jovik (Melanor)

Stine Høibak-Nissen (Kreftforeningen)

Gry Dahle (Legeforeningen)

Sverre Ur (FFO)

Observatører:

Jan Marcus Sverre (Folkehelseinstituttet)

Morten Græsli (Helsedirektoratet)

Hans Petter Næss (Helsetilsynet)

Ellen Nilsen (Sekretariatet for Nye metoder)

Michael Vester (Sekretariatet for Nye metoder)

Helene Örthagen (Sekretariatet for Nye metoder)

Frafall: Sykehusinnkjøp HF

Referent: Sekretariatet for Nye metoder

Agenda

1. Innkalling og agenda
2. Presentasjonsrunde
3. Mandat for referansegruppen (arbeidsform og forventinger)
4. Status for oppfølgingen av evalueringen av nye metoder
5. Innspill til strategiplan for videreutviklingen av Nye metoder
6. Eventuelt

Mandat for referansegruppen

Følgende er foreslått som mandat for referansegruppen:

Referansegruppene til Nye metoder skal være rådgivende og jobbe på overordnet strategisk nivå. I første omgang skal gruppene bidra til å utvikle gruppenes mandat samt gi råd til strategisk dokument. Referansegruppene leverer en årlig oppsummering av sitt arbeid som tas inn i Nye metoder sin årsrapport.

Mandatet vil bli tema igjen på kommende møter og skal utvikles i dialog med referansegruppen. Referansegruppen vil ledes av leder av Beslutningsforum eller leder av Bestillerforum. Møtene organiseres av sekretariatet for nye metoder. Det planlegges for 1-2 møter i halvåret, eventuelt flere

NYE METODER

ved behov. Det kan også være behov for felles møtepunkter mellom de to referansegruppene som er etablert, for henholdsvis legemidler og ikke-legemidler.

Innspill om at for å sikre åpenhet og transparens i Nye metoder bør det være et møte per år som er åpent for flere. Det er et viktig innspill og tas inn i mandatet at det skal være et åpent møte med begge referansegruppene. Her vil begge referansegruppene være med å utarbeide agenda for et slikt møte. Et første felles møte blir over sommeren i 2023.

Det kom innspill om at det er viktig å styrke referansegruppens kompetanse på ikke-legemidler nå i etableringsfasen slik at alle har et felles utgangspunkt. Det er behov for kunnskap om det regulatoriske rammeverket for medisinsk utstyr (MDR/IVDR) og om den europeiske forordningen om samarbeid om medisinske metodevurderinger (HTAR).

Status for oppfølgingen av evalueringen av Nye metoder

Jan Frich, fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF, orienterte om statusrapporten som ble levert til Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) i oktober. Arbeidet med oppdragene har hittil hatt fokus på raskere saksbehandling på området legemidler. Denne referansegruppen er etablert for å fokusere på ikke-legemidler og det må være en grunnleggende diskusjon om hva som er hensiktsmessig å metodevurdere innenfor dette området. Det vi gjør her må ha en reel merverdi.

Innspill til strategi for videreutviklingen av Nye metoder

Jan Frich presenterte arbeidet med strategi for Nye metoder.

HOD har i forlengelsen av evalueringen pekt på fem prioriterte områder for utviklingen av systemet. Nye metoder ønsker å utvikle en strategi som kan ligge til grunn for videreutvikling av systemet, og det er rimelig å ta utgangspunkt i og utvikle mer konkrete tiltak innen disse områdene. Områdene er:

1. Tilpassinger for bedre håndtering av ikke-legemidler
2. Korte ned saksbehandlingstiden
3. Styrking av medvirkning og åpenhet
4. Koordinering av det strategiske utviklingsarbeidet
5. Bedre implementering gjennom oppdatering av nasjonale faglige retningslinjer og veiledere

Referansegruppen fikk informasjon om at referansegruppen for legemidler har kommet med innspill om å legge til et område for persontilpasset medisin.

Hittil har det vært størst fokus på legemidler. Nå er det behov for en diskusjon om tilnærmingen til ikke-legemidler i Nye metoder og hvordan Nye metoder skal utvikles som system på dette området.

Det er ikke et krav til metodevurdering av ikke-legemidler og det er stort felt. Det europeiske samarbeidet kan hjelpe oss med noen deler, men Nye metoder har behov for en plan for utvikling innen dette området. I tillegg til å utarbeide kriterier som gir bedre forutsigbarhet. Eksempler på når

NYE METODER

RHF-ene ønsker å løfte et ikke-legemiddel til nasjonalt nivå for metodevurdering kan være at det potensielt er store budsjettkonsekvenser, behov for omfattende organisatorisk endringer eller spørsmål om nytte og risikoforhold knyttet til en eventuell innføring. I andre tilfeller kan mini-metodevurdering på virksomhetsnivå være aktuelt.

Når det gjelder klinikerinvolvering så har RHF-ene inngått en intensjonsavtale med Legeforeningen. Legeforeningens fagmedisinske foreninger skal komme med forslag til fageksperter. I Nye metoder vil begrepet «fageksperter» bli brukt om fagpersoner som bidrar med innspill og i metodevurderingsarbeidet. Fagpersoner fra ulike profesjoner, ikke bare klinikere, kan være fageksperter.

Innspill og diskusjon i møtet – punkter:

- Viktig med kunnskap om det regulatoriske regelverket. Behov for økt kunnskap om dokumentasjonskravet i regelverket og hvordan bruke denne dokumentasjonen i metodevurderingsarbeidet.
- I hvilke situasjoner er det behov for ekstra beslutningsstøtte gjennom metodevurderingsarbeidet?
- Det er ikke mulig å metodevurdere alt derfor er det behov for kriterier.
- Det nye MDR regelverket etc. har ført til at det er blitt vanskeligere å implementere utstyr i Europa. Det er også vanskeligere å starte en ny studie om nytt utstyr.
- Det er egne regulatoriske rammer for innkjøp og anskaffelser. Innspill om å få betraktninger fra jurister om dette.
- Det er viktig å huske på at denne referansegruppen skal arbeide med hele feltet ikke-legemidler og ikke bare medisinsk utstyr. Ikke-legemidler er definert til å bestå av følgende i Nye metoder:
 - o Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester.
 - o Prosedyrer og organisatoriske tiltak.
- Medisinsk utstyr er verktøy i prosedyrer. Løfte og sammenligne prosedyrer opp mot hverandre.
- Må lage et system for ikke-legemidler og dets prinsipper. Det er ingen land som har klart dette ennå. Viktig å skynde seg langsomt og bygge kompetanse.
- Metodene som tilhører kategorien ikke-legemidler, og som metodevurderes av Folkehelseinstituttet, er mindre «modne». Vi har ikke svarene og må jobbe sammen om å få til dette.
- Hva kan løses ved å gjøre mini-metodevurderinger og hva må løses nasjonalt. En mini-metodevurdering kan gjøres av et helseforetak og gjenbrukes av andre helseforetak.

Videre ble det gitt en utfordring til referansegruppen om å komme med innspill til hva som ville være «det beste som kan skje» i videreutviklingen av Nye metoder for ikke-legemidler.

Innspill og diskusjon i møtet – punkter:

- Vi må forholde oss til det som skjer i Europa. Videreutviklingen av ikke-legemidler i Nye metoder må henge sammen med det europeiske regelverket.

NYE METODER

- Formålet med MDR er at dette regelverket skal øke pasientsikkerheten og føre til innovasjon, men det skjer ikke nå.
- Området ikke-legemidler er et bredt felt og det må være ulike verktøy som kan brukes på ulike typer metoder.
- Må være nøkterne og få en felles kunnskapsplattform.
- Et felles mål må være muligheten til å ta i bruk ny teknologi til det beste for pasienten innenfor de føringene prioriteringskriteriene gir.

Oppfølgingspunkter - plan for videre arbeid med strategien:

- Referansegruppen kalles inn til et møte i slutten av januar som består av to deler:
 - o Generell opplæring i det regulatoriske regelverket (MDR/IVDR) og det europeiske samarbeidet HTAR. Sekretariatet for nye metoder tar kontakt med Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Melanor for planlegging av informasjonsdelen av møtet.
 - o Videre diskusjon om skisse til strategi for Nye metoder.
- Nye metoder/RHF-ene skal levere deler/skisse til strategi for Nye metoder til HOD 1. april 2023.
- Arbeidsplan frem til april:
 - o Referansegruppen sender innspill til hva som er viktig å redegjøre for i strategi for Nye metoder senest fredag 6. januar. Innspillene sendes til sekretariatet for nye metoder (e-postadresse: nyemetoder@helse-sorost.no).
 - o Basert på innkomne innspill utarbeides ny skisse til strategi som sendes til referansegruppen.
 - o Referansegruppen kalles inn til et 2-timers møte i slutten av januar (dato avklares).
 - o Nye metoder forsetter skrivearbeidet og sender ny skisse til referansegruppen i februar.
 - o Referansegruppen har møte i februar/mars.
 - o Nye metoder sender deler/skisse/status til HOD 1. april.

Saksnummer: 224-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	02.12.2022

Samarbeid mellom de regionale helseforetakene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder – intensjonsavtale og rutine. Til orientering.**Hva saken omhandler i korte trekk**

De regionale helseforetakene og Legeforeningen har inngått en intensjonsavtale om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder. Det er også etablert en rutine som konkretiserer samarbeidet og spesifiserer ansvarsforhold mellom Nye metoder og Legeforeningen/de fagmedisinske foreningene. Intensjonsavtalen og rutinen trer i kraft 01.03.2023.

Bakgrunn

En viktig del av videreutviklingen av Nye metoder, blant annet spesifisert i oppdragsbrev fra Helse- og omsorgsdepartementet, har vært tiltak for økt involvering av fageksperter. Som et ledd i dette arbeidet er det inngått en intensjonsavtale mellom RHF-ene og Legeforeningen. Intensjonsavtalen omhandler rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder. Nærmere bestemt omtales involvering av fageksperter i prosessen før behandling av saker i Bestillerforum, i forbindelse med rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeid og som en mulighet for innhenting av innspill til metodevurderinger og saksnotat før behandling av saker i Beslutningsforum.

I tilknytning til avtalen er det etablert en samarbeidsrutine mellom RHF-ene og Legeforeningen. Samarbeidsrutinen spesifiserer ansvarsforhold mellom Legeforeningen og Nye metoder i de ulike delene av prosessen.

Samarbeidsrutinen fastslår at ordningen for involvering av de fagmedisinske foreningene i prosesser i Nye metoder skal evalueres årlig, og senest ett år etter ikrafttredelse. Avtalen trer i kraft 01.03.2023.

Forslag til beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Vedlegg

- Vedlegg 1: Intensjonsavtale mellom de regionale helseforetakene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder
- Vedlegg 2: Rutine for samarbeidet mellom Nye metoder/de regionale helseforetakene og fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Intensjonsavtale mellom de regionale helseforetakene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder

UTKAST: 19.9.2022

De regionale helseforetakene legger til rette for involvering av fagpersoner på ulike stadier i prosessen fra et metodevarsel til beslutning i Nye metoder på ulike måter:

- Alle kan melde inn forslag til metoder som bør vurderes i Nye metoder
- Når et forslag til metodevurdering foreligger innhentes aktivt innspill i forkant av behandlingen i Bestillerforum ved hjelp av de regionale koordinatorene – dette er tilbakemeldinger som vektlegges når Bestillerforum vurderer håndteringen av sak.
- Når en metodevurdering iverksettes oppnevnes fagpersoner i rollen som (medisinsk) fagekspert, for å bistå med faglige innspill i arbeidet med metodevurderingen.
- Ferdige metodevurderinger publiseres, med mulighet for innspill før sakene behandles i Bestillerforum.
- I arbeidet med saksfremlegget som bygger på metodevurderingene og prisnotat, evt. ved fornyet fremlegging av saken, vil fagdirektørene i RHF-ene kunne konsultere fageksperter som har bidratt i metodevurderingen eller andre fagpersoner for innspill.
- Referansegruppene i systemet er arenaer for dialog på overordnet nivå.

Denne intensjonsavtalen omhandler rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger til prosesser i Nye metoder, som spesifisert i følgende punkter:

1. Fagekspertene involveres:
 - a. før behandling av saken (metodevarsel og metodevurdering) i Bestillerforum: Innspill fra relevante fagmedisinske foreninger til metodevarsel og bestilling av metodevurdering
 - b. etter at Bestillerforum har besluttet at det skal gjennomføres en metodevurdering: Medisinske fageksperter rekruttert fra relevante fagmedisinske foreninger bistår metodevurderingsarbeidet
 - c. før behandling av saken i Beslutningsforum: Medisinske fageksperter, eventuelt relevante fagmedisinske foreninger, konsulteres ved behov for innspill utover metodevurderingenes beslutningsgrunnlag.
2. Når det skal gjennomføres en metodevurdering melder utredningsinstansen (Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet eller Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet) inn behov for medisinske fageksperter til sekretariatet i Nye metoder.
3. Nye metoder ved sekretariatet/RHF-koordinator sender forespørselen til Legeforeningen ved den/de relevante fagmedisinsk(e) foreningen(e) og ber om forslag til en eller flere medisinske fageksperter til det aktuelle arbeidet*. Frist for tilbakemelding ca. 1 uke. Det er en felles målsetting å rekruttere medisinske fageksperter fra de fagmedisinske foreningene i alle saker hvor det er behov for medisinsk og/eller klinisk kompetanse.
4. Ledere i helseforetakene foreslår fageksperter fra egen virksomhet.

5. RHF-koordinator melder navn og kontaktinformasjon på forslag til medisinske fageksperter tilbake til Nye metoder. Den formelle oppnevningen gjøres innenfor systemet Nye metoder etter at utredningsinstansenes vurdering av habilitet foreligger.
6. Utreder tar kontakt med de rekrutterte medisinske fageksperter om arbeidet.
7. RHF-et skal sørge for at alle medisinske fageksperter gis samme vilkår for å utføre oppgaven.
8. Det utvikles en rutine for samarbeidet mellom Nye metoder/De regionale helseforetakene og eksperter fra fagmedisinske foreninger i utredningsprosessene.
9. Ordningen skal evalueres årlig, og senest ett år etter ikrafttredelse.

Fotnote

*I praksis: Sekretariatet i Nye metoder henvender seg til aktuell fagmedisinsk forening direkte, men kan kontakte Legeforeningens fagavdeling ved behov f.eks. der styreleder ikke svarer innen frist og det er behov for purring/påminnelse. Legeforeningens sekretariat oversender oppdatert kontaktinformasjon (epost-adresse styreledere) til Nye metoder ca. 2 x årlig.

Rutine for samarbeidet mellom Nye metoder/de regionale helseforetakene og fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Formålet med samarbeidsrutinen er å konkretisere inngått intensjonsavtale ([Vedlegg 3 - AD-møtesak 126-2022 Vedlegg 1 - Intensjonsavtale Nye metoder Legeforeningen.pdf](#)) mellom de regionale helseforetakene (RHF-ene) og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger (FMF) i prosesser i Nye metoder.

Intensjonsavtalen og samarbeidsrutinen trer i kraft fra 1.3.2023

Rutinen spesifiserer ansvarsforhold mellom sekretariatet for nye metoder og Legeforeningen og dekker følgende deler:

Del 1 Innspill til Bestillerforum for nye metoder

Del 2 Forslag til personer som kan rekrutteres som fageksperter til metodevurderingsarbeid

Del 3 Innspill til metodevurderinger og saksfremlegg til Beslutningsforum for nye metoder

Bakgrunn

I den pågående videreutviklingen av Nye metoder, som oppfølgende tiltak etter evalueringen, er det en målsetting om sterkere klinikerinvolvering. Dette søkes oppnådd blant annet gjennom tettere og mer strukturert involvering av medisinske fageksperter. Intensjonsavtalen pkt. 1 a-c understøtter Nye metoder sitt behov for medisinsk og/eller klinisk kompetanse i utredningsprosessene gjennom involvering av FMF og eventuelt forslag til medisinsk fagekspert fra FMF.

Det er en felles intensjon at punktene skal danne rammen for en aktiv dialog mellom Nye metoder og fagmiljøene for å understøtte utvikling og forbedring av Nye metoder. Målet er å involvere FMF og fagekspertene tidlig og gjennom hele forløpet. I tillegg er det et ønske å bidra til å forsterke det nasjonale perspektivet ved å foreslå fageksperter med relevant kompetanse.

Mål og prinsipper for samarbeidet

Avtalen med intensjon om samarbeid innebærer at Legeforeningens fagmedisinske foreninger, som representanter for de nasjonale fagmiljøene, skal utgjøre en forslagsvei som kommer i tillegg til de fire RHF-ene, for oppnevning av medisinske fageksperter. FMF skal påkobles aktivt og målrettet mht. sak, enten ved direkte henvendelse fra Nye metoder og/eller Legeforeningen. Det er et mål at medisinske fageksperter skal oppnevnes til å bistå utredningsprosessene både før, under og etter metodevurderingene.

Samarbeidet baseres på faste kommunikasjonskanaler mellom partene, som konkretiseres for den enkelte utredningsprosess.

Det fremgår av intensjonsavtalen at foreslåtte fageksperter fra FMF gis samme vilkår for å bistå metodevurderingsarbeid som andre RHF-oppnevnte eksperter. Videre fremgår det at foreslåtte kandidater fra FMF skal underlegges de samme habilitetskravene som øvrige representanter fra RHF-ene.

Ved henvendelser fra Nye metoder om forslag til fageksperter gjennomfører FMF habilitetsvurdering av aktuelle medisinske fageksperter før en eller flere kandidater foreslås. Det er en felles målsetting å rekruttere medisinske fageksperter fra FMF i alle saker hvor det er behov for medisinsk og/eller klinisk kompetanse.

Ved endringer i prosessene i Nye metoder skal det vurderes om rutinen må oppdateres for å ivareta den aktive involveringen fra FMF.

Organisering

- Legeforeningen sørger for at sekretariatet for nye metoder til enhver tid har en oppdatert, samlet oversikt over alle fagmedisinske foreninger der det fremgår e-postadresse til styreleder samt hvilke(t) fagområde som dekkes. I praksis oversendes oppdatert oversikt over kontaktinformasjon i etterkant av fagmedisinske foreningers årlige vår- eller høstmøter, dvs. ca. 2 x årlig, og ellers ved behov.
- Legeforeningen sørger for at de fagmedisinske foreninger er informert om de deler av denne rutinen som er relevant for dem, herunder at de kun kan foreslå personer som er tilknyttet HF-ene.
- Legeforeningen sørger for at FMF er orientert om rekrutteringsprosedyren og målsettingen i felles samarbeidsrutine og overordnet intensjonsavtale.
- Legeforeningen utpeker en kontaktperson. Kontaktpersonen bistår i arbeidet med å sikre at korrekte fagmedisinske foreninger mottar henvendelser. Foreløpig kontakt i Legeforeningen er Anita.Lyngstadaas@legeforeningen.no
- Kontaktadresse for sekretariatet for nye metoder er nyemetoder@helse-sorost.no
- Nye metoder sørger for å tilrettelegge for god dialog og hensiktsmessige kommunikasjonskanaler, og ellers de aktiviteter som er beskrevet under i del 1-3.

Del 1: Innspill til Bestillerforum for nye metoder (ref. intensjonsavtale pkt. 1a)

Ifølge intensjonsavtalen skal det, når det foreligger et forslag til metodevurdering (metodevarsel/forslag), innhentes innspill fra relevante FMF i forkant av behandlingen i Bestillerforum.

Samarbeidsrutinen legger til grunn at FMF skal kontaktes aktivt der det foreligger forslag til metodevurdering som er relevant for det respektive FMF, med invitasjon til å komme med innspill. FMF skal benytte samme innspillskjema som ansatte klinikere/fagmiljø i helseforetakene. Epost benyttes som viktigste kommunikasjonskanal.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for innspill fra FMF til metodevarsler/forslag:

- Sekretariatet for Nye metoder sender liste over metodevarsler/forslag som det ønskes innspill på fra FMF til kontaktperson i Legeforeningen.
- Legeforeningen identifiserer relevant(e) FMF og oversender til styreleder for FMF aktuell metodevarsel/forslag sammen med innspillskjema.
- FMF-styret konferer med sitt fagmiljø i utfyllingen av innspillskjema.
- Sekretariatet for nye metoder oppgir fristen for innspill i e-posten. Vanligvis er fristen 2-3 uker.
- FMF sender innspillskjema til sekretariatet for Nye metoder, med kopi til Legeforeningen.

- Sekretariatet for Nye metoder legger ved utfylt innspillskjema fra FMF i sakspapirene til Bestillerforum. Sakspapirene publiseres på nettsidene til Nye metoder i etterkant av møtet.

Del 2: Forslag til personer som kan rekrutteres som fageksperter til metodevurderingsarbeid (ref. Intensjonsavtalen pkt. 1b)

Når arbeidet med en metodevurdering skal starte opp, melder utrederinstansene (Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet) fra til sekretariatet om at de har behov for fageksperter. Det er RHF-ene som har ansvaret for å rekruttere fageksperter til metodevurderinger. Ifølge intensjonsavtalen skal det foreslås medisinske fageksperter fra relevante FMF til metodevurderingsarbeidet.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for rekruttering via FMF til metodevurderinger:

- Sekretariatet for Nye metoder henvender seg direkte til aktuell FMF ved styreleder. I de fleste saker vil FMF som har gitt innspill til metodevarsler/forslag være relevant mottaker for henvendelse om rekruttering. Kontaktperson i Legeforeningen settes i kopi. Kontaktpersonen bistår i arbeidet med å sikre at korrekt FMF mottar henvendelse.
- FMF har frist ca. 1 uke for tilbakemelding.
- FMF sender forslag til medisinsk fagekspert tilknyttet helseforetak til sekretariatet for Nye metoder i henhold til angitt mal, med kopi til Legeforeningen.
- Sekretariatet for nye metoder videreformidler forslag fra FMF om person(er) som kan rekrutteres som medisinsk fagekspert til metodevurderingsarbeid til RHF-koordinator i aktuell region.
- Hvert RHF rekrutterer fageksperter til metodevurderinger i henhold til sine rutiner og formidler disse til sekretariatet for nye metoder.
- Det skal tilstrebes at kandidaten foreslått av FMF blir rekruttert
- Sekretariatet for nye metoder formidler navn og kontaklinformasjon på rekruttert/oppnevnte fageksperter til relevant utrederinstans (Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet)
- Utrederinstans tar kontakt med rekrutterte fageksperter. Fagekspert fyller ut egenerklæringsskjema om habilitet.

Innspill og kontakt foregår per epost eller møter, fortrinnsvis digitale.

Del 3. Innspill til metodevurderinger og saksfremlegg til Beslutningsforum for nye metoder

Ferdigstilte metodevurderinger publiseres fortløpende på metodesidene. Det er mulighet for alle å gi innspill til disse før behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Sekretariatet for nye metoder informerer jevnlig om nye, publiserte metodevurderinger på nettsiden (eventuelt via nyhetsbrev).

Metodevurderinger og prisnotat utgjør de viktigste delene i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Fageksperter konsulteres ved behov for innspill til beslutningsgrunnlaget. Før behandling av saker i Beslutningsforum kan fageksperter, eventuelt relevante fagmedisinske foreninger, konsulteres dersom de regionale fagdirektørene har behov for innspill utover beslutningsgrunnlaget bestående av metodevurdering og prisnotat.

De regionale fagdirektørene utarbeider anbefalinger og legger frem sakene for de administrerende direktørene som fatter beslutninger i Beslutningsforum.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for innspill fra FMF til de regionale fagdirektørenes innstillingsnotat:

- De regionale fagdirektørene henvender seg til oppnevnte medisinske fageksperter, eventuelt relevant FMF ved behov for innspill utover beslutningsgrunnlag bestående av metodevurdering og prisnotat. Kontaktperson i Legeforeningen settes i kopi.
- FMF bidrar med innspill med frist fastsatt av de regionale fagdirektørene.
- Innspillene og kontakten foregår per epost eller møter.

Evaluering intensjonsavtale/samarbeidsrutine

Ordningen for involvering av FMF i prosesser i Nye metoder skal evalueres årlig, og senest ett år etter ikrafttredelse. Legeforeningen involveres i evalueringen. Evalueringen gjennomføres i lys av status for arbeidet med videreutvikling av Nye metoder. Følgende områder vil inngå i en evaluering:

Kvantitative mål:

- Andel (og antall) saker hvor en fagmedisinsk forening har gitt innspill i forkant av behandling av et metodevarsel i Bestillerforum (måles fra og med dato da ordningen trer i kraft)
- Andel (og antall) saker hvor en medisinsk fagekspert rekruttert via fagmedisinsk forening er oppnevnt og deltar i arbeide med metodevurderingen (måles fra og med arbeidet med første metodevurdering starter etter at ordningen trer i kraft)
- Andel (og antall) saker hvor fagdirektørene har vurdert at det er behov for å konsultere fagmiljøet/klinikere for innspill utover metodevurderingenes beslutningsgrunnlag (måles fra og med ordningen trer i kraft)

Kvalitative mål:

- Innhenting av erfaringer med rekrutteringsordningen og arbeidet med metodevurderingene, i hvilken grad ordningen fremmer involvering, kommunikasjon, for eksempel i form av en spørreundersøkelse.

Det utvikles en plan for evalueringen i et samarbeid mellom RHF-ene og Legeforeningen.

Oslo, 30.11.2022



Jan Frich
Viseadministrerende direktør



Anne- Karin Rime
President

Saksnummer: 225-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	01.12.2022

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

Saksnummer: 226-22

Eventuelt