

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Video-/telefonkonferanse
- Tidspunkt:** Mandag 13. desember kl. 12:30 – 14:00
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ 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
- Kopi:** Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 227-21	Protokoll fra møte 22. november 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 228-21	Forslag: ID2021_126 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) (Revurdering)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 229-21	Forslag: ID2021_127 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) (Revurdering)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 230-21	Forslag: ID2021_138 Abirateron (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 231-21	Forslag: ID2021_139 Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon – revurdering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 232-21	Metodevarsel: ID2021_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 233-21	Metodevarsel: ID2021_142 Baricitinib (Olmiant) til behandling av alvorlig flekkvist hårfall (alopecia areata).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 234-21	Metodevarsel: ID2021_143 Ciltacabtagene autoleucel til behandling av relapserende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 235-21	Metodevarsel: ID2021_144 Budesonid til behandling av IgA-nefropati.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 236-21	Metodevarsel: ID2021_145 Melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason til behandling av residiverende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 237-21	Metodevarsel: ID2021_146 Ranibizumab til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD").	<i>Til drøfting.</i>
Sak 238-21	Metodevarsel: ID2021_147 Capmatinib til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med en MET ekson 14 skipping-mutasjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 239-21	Metodevarsel: ID2021_148 Difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 240-21	Oppdrag ID2021_111 Kontinuerlig glukosemåling. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 241-21	Oppdrag: ID2021_061 Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt. (Revurdering). Kartleggingsoversikt fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 242-21	Oppdrag: ID2020_114 Humant immunoglobulin - effekt ved ulike bruksområder/indikasjoner. Kartlegging fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 243-21	Søknad om markedsføringstillatelse trukket. ID2017_071 og ID2019_003 og ID2019_027. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 244-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_078, ID2021_014 og ID2021_030. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering</i>
Sak 245-21	Eventuelt <u>Sak innmeldt fra Helsedirektoratet:</u> Oppdrag til aktørene fra HOD i forbindelse med evalueringen av Nye Metoder.	<i>Til drøfting.</i>

Bestillerforum for nye metoder - 22.11.2021

man 22 november 2021, 12:30 - 14:00

Digitalt møte (Teams)

Deltakere

Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Asbjørn Mack, Kirsti Hjelme, Hilde Røshol, Camilla Hjelm, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Runar Skarsvåg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Marianne Saugestad, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Michael Vester, Barbra Schjoldager Frisvold, Atle Fretheim (sak 226-21)

Møteprotokoll

Sak 203-21 Protokoll fra møte 25. oktober 2021. Til godkjenning.

Føreløpig protokoll fra 25.10.2020, sak 200-21 ble endret i henhold til innspill fra Statens legemiddelverk om å tydeliggjøre at en eventuell subgruppeanalyse hører til oppdraget ID2019_122.

Protokoll fra møtet 27.09.2021 ble deretter godkjent. Godkjent protokoll er publisert.

Endelig beslutning i sak 200-21 25.10.2021

Generelt ønsker ikke Bestillerforum å avgrense metodevurderinger til kun en subgruppe allerede på oppdragstidspunktet. Det er ønskelig at metodevurderinger følger den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Det bør leveres en helseøkonomisk analyse basert på godkjent indikasjon (her total ITT populasjon) og eventuelt en tilleggssanalyse basert på den foreslåtte subgruppen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder bestillingen for ID2019_122: En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.

Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

Sak 204-21 Forslag: ID2021_112 Olaparib (Lynparza) til adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 205-21 Forslag: ID2021_113 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom. Til drøfting.

Legemidlets godkjente indikasjon er ikke avgrenset til behandlingslinje.

Det er behov for en nærmere drøfting rundt hvordan saken bør håndteres sett opp mot at legemidlet allerede er innført til førstelinjebehandling. Fagdirektørene drøfter problemstillingen nærmere til kommende møte.

Beslutning

Saken utsettes.

Sak 206-21 Forslag: ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom (eksempel på produkt Airsonett Air 4). Til drøfting.

Det er behov for ytterligere avklaringer av finansieringsansvaret for metoden som er til hjemmebruk.

Beslutning

Fagdirektørene ber Helse- og omsorgsdepartementet om en avklaring av finansieringsansvaret for utstyr for temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom beregnet for hjemmebehandling. Saken tas deretter tilbake til Bestillerforum.

Sak 207-21 Forslag: ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. REVURDERING. Til drøfting.

Beslutning

Folkehelseinstituttet vurderer, i dialog med kliniske fagekspert, den nye dokumentasjonen (NOVO-studien) og kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder med forslag til oppdragsbeskrivelse. Arbeidet med oppdraget startes når firma sender søknad til EMA om oppdatert dosering.

Sak 208-21 Forslag: ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 209-21 Metodevarsel: ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 210-21 Metodevarsel: ID2021_129 Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til.....Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektabel, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 211-21 Metodevarsel: ID2021_130 Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne med pouchitt som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar ved ulcerøs kolitt, og som ikke.... Til drøfting.

Det ble i møtet reist spørsmål ved om pasientgruppen allerede omfattes av indikasjonen som er besluttet innført (ID2014_037). Bestillerforum ser behov for å få dette nærmere undersøkt før det tas stilling til et eventuelt oppdrag.

Beslutning

Sekretariatet for nye metoder koordinerer et arbeid med å innhente innspill for å se på grensedragningen mellom ID2021_130 og ID2014_037 Vedolizumab (Entyvio) til behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Chrons sykdom. Saken tas deretter tilbake til Bestillerforum for nye metoder.

Sak 212-21 Metodevarsel: ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflamma..... Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 213-21 Metodevarsel: ID2021_132 Brolucizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulaødem. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brolucizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulaødem. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 214-21 Metodevarsel: ID2021_134 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til og med 11 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til og med 11 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 215-21 Metodevarsel: ID2021_135 Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert..... Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 216-21 Metodevarsel: ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk.. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137.

Sak 217-21 Metodevarsel: ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk.... Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137.

Sak 218-21 Håndtering av Covid-19-legemidler i Nye metoder. Notat. Til drøfting.

Beslutninger om innkjøp og bruk av legemidler til behandling av covid-19 gjøres fortsatt i en beredskapssituasjon som krever raske avgjørelser basert på begrenset dokumentasjon. Det er forventet at det vil komme mange legemidler på området fremover. Nye metoder er ikke egnet i sin nåværende form til å håndtere slike metoder med raske beslutninger i en beredskapssituasjon. Det er behov for en arbeidsgruppe som kan gi en oversikt over nye covid-19-metoder som er på vei samt bidra med raske og løpende vurderinger,

Arbeidsgruppen bør ha representanter fra Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet i tillegg til de regionale helseforetakene og Sekretariatet for nye metoder.

Beslutning

Sekretariatet for nye metoder utarbeider et notat i samarbeid med fagdirektørene som foreslår utforming av en arbeidsgruppe som kan bidra med å få oversikt over nye covid-19-metoder som er på vei samt bidra med vurderinger av status og anbefalinger om bruk av covid-19-legemidler i spesialisthelsetjenesten. Saken tas videre til AD-møtet hvor alle RHF-ene er representert.

Sak 219-21 Metodevarsel utsatt fra møte 25.10.2021: ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Metoden er aktuell for kortvarig behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. Metoden er innført for andre indikasjoner tidligere.

Sak 220-21 Metodevarsel: ID2021_133 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon. Til drøfting.

Det er en global mangelsituasjon for dette legemidlet.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Metoden er aktuell for kortvarig behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon. Metoden er innført for andre indikasjoner tidligere.

Sak 221-21 Oppdrag: ID2020_065 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF. Innspill fra firma og notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Tidligere oppdrag ID2020_065 «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF» deles opp i to oppdrag.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer naive pasienter. Denne analysen skal være basert på relevante studier med fedratinib og ruxolitinib. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_140)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for indikasjonsområdet som dekker pasienter som tidligere er blitt behandlet med ruxolitinib. (ID2020_065)

Sak 222-21 Lenalidomid (Revlimid) (ID2018_019, ID2019_054, ID2017_051). Notat fra Sykehusinnkjøp HF LIS. Til drøfting.

Patentet for Revlimid går ut og Sykehusinnkjøp HF har gjennomført en åpen anbudskonkurranse for lenalidomid.

Beslutning

Oppdrag ID2018_109 endres til: Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

Oppdrag ID2019_054 endres til: Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for lenalidomid i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom.

Oppdrag ID2017_051 endres til: Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for lenalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Sak 223-21 Brukerrepresentasjon i Bestillerforum. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar innstillingen til brukerrepresentant fra de regionale brukerutvalgene til orientering.

Sak 224-21 Oppdrag ID2019_074 Diagnostiske tester. Status og drøfting av ev. problemstillinger. Notat fra FHI. Til orientering.

Folkehelseinstituttet orienterte om status for arbeidet med oppdrag ID2019_074 om diagnostiske tester.

Folkehelseinstituttet har involvert en rekke fageksperter i arbeidet. Det utarbeides kapitler om organisering og om digital patologi. Rapporten vil også beskrive mulighetene for involvering fra fageksperter gjennom prosessene i Nye metoder. Folkehelseinstituttet har gjort seg erfaringer gjennom leveranser av ulike oppdrag til Nye metoder og ønsker eventuelle tilbakemeldinger på disse (f.eks. ID2015_115).

Rapporten planlegges ferdigstilt i første kvartal 2022.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 225-21 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_106, ID2021_012. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 226-21 Eventuelt

Folkehelseinstituttet (FHI) orienterte om status for den fullstendige metodevurderingen innen myelomatose (ID2019_072).

Det er en metodevurdering på et område som er spesielt komplekst og krevende.

FHI informerer Bestillerforum om at det nå er enighet mellom FHI og den fagekspertise som er rekruttert til metodevurderingsarbeidet på at det er behov for å ta steg tilbake for å revidere oppsettet for de analyser som brukes i metodevurderingen. Dette vil bety at rapporten kan forventes ferdig nærmere sommeren 2022.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering. Folkehelseinstituttet bes komme tilbake med en ny status på nyåret 2022.

Saksnummer 228-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_126 ID2021_126 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) (Revurdering) (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er konsulentfirma (Oecona AS) på vegne av legemiddelfirmaet (Alexion) som har MT for ravulizumab. Forslaget gjelder revurdering av [ID2019_117](#) Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS).
- Har MT siden mars 2021.
- Legemiddelform: intravenøs administrasjon.
- Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5.
- Ravulizumab og eculizumab er begge godkjent til behandling av aHUS. De er begge C5-hemmere, og ravulizumab er utviklet med utgangspunkt i eculizumab. Det antas av forslagsstiller å ha samme kliniske verdi.
- Ravulizumab har en halveringstid som er fire ganger så lang som eculizumab. Eculizumab skal administreres hver annen uke, mens ravulizumab hver annen måned. Forslagsstiller vektlegger at dette har betydning for livskvalitet og kostnader.
- Forslagstiller skriver at de årlig behandlingskostnad med ravulizumab for denne pasientgruppen er kr. 1 mill lavere med ravulizumab enn med eculizumab.
- Forslagstiller antar at eculizumab brukes av 10 pasienter med aHUS i dag, og at for disse pasientene vil eculizumab bli erstattet av ravulizumab.
- Forslagstiller ønsker at Bestillerforum skal be om en hurtig metodevurdering av type D.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- aHUS er en svært sjelden, men livstruende sykdom og risiko for nyresvikt, dialysebehov og/eller død et år etter diagnose er høy.
- Den årlige insidensen av aHUS er omtrent 0.3 tilfeller per million mennesker. 35%-42% av tilfellene oppstår hos barn under 18 år.
- Ravulizumab har følgende indikasjonsordlyd for behandling av aHUS: Behandling av pasienter med kroppsvekt ≥ 10 kg med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS): Som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått eculizumab i minst 3 måneder og har vist respons på eculizumab.
- Forslagsstiller foreslår en revurdering av ID2019_017, med bestilling av en forenklet metodevurdering, løp D. Opprinnelig ble det bestilt en hurtig metodevurdering i ID2019_017.
- Det er ikke gjennomført en metodevurdering av ravulizumab da firma varslet at de ikke kom til å sende inn dokumentasjon. ID2019_117 ble besluttet ikke innført i interregionalt fagdirektørmøte 10.05.2021, begrunnet med at firma ikke sendte inn den nødvendige dokumentasjonen i henhold til bestilling, samt at det var lite sannsynlig at prioriteringskriteriene var oppfylt.
- Finansieringsansvaret for eculizumab ble overført til de regionale helseforetakene i 2019, og er aldri metodevurdert til behandling av aHUS.

NYE METODER

- Med en kroppsvekt mellom 40-60kg, vil oppstarts- og vedlikeholdsbehandling med ravulizumab ha en total årlig behandlingskostnad i området rundt NOK 4-5 millioner. For pasienter med en kroppsvekt mellom 40-60kg, vil oppstarts (2400 mg) – og vedlikeholdsbehandling (3000 mg) med ravulizumab ha en noe lavere behandlingskostnad.
- Legemiddelverket vurderer at Alexion har datagrunnlaget som skal til for å kunne utarbeide kost/nytte-analysen. Det aktuelle legemiddelfirmaet har allerede hatt mulighet til å levere den nødvendige dokumentasjonen under ID2019_117, og har valgt å ikke gjøre dette.
- Legemiddelverket vurderer at en revurdering av ravulizumab som D-løp ikke vil være tilstrekkelig for å belyse hvilken prisreduksjon for ravulizumab som vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.
- Legemiddelverket vurderer, at dersom det bestilles en revurdering av ID2019_117, at den opprinnelige bestillingen videreføres, herunder en kost/nytte-analyse mot placebo, med mulighet for en tilleggssanalyse mot ekulizumab.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kliniker som gir innspill har erfaring med eculizumab (Soliris). Ravulizumab som gis sjeldnere ville sannsynligvis være å foretrekke for de fleste pasienter (komme mer sjelden til sykehus for infusjon, samt for barn som det er vanskelig å stikke). Kjenner kun til at denne nye skal være likeverdig i funksjon, men ikke bedre. Kjenner ingen enhet som har tatt den i bruk. Ville foretrukket eculizumab (Soliris) med kortere halveringstid ved øyeblikkelig hjelp-behandling. Et skifte i medikament kan bli dyrere. Eculizumab (Soliris) har historisk hatt svært høy pris, om det nå blir konkurranseutsatt er det sannsynlig at denne pris går ned. Stiller spørsmål vel om ny behandling blir mer kostnadseffektiv.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering må ansees som nyttig.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019.

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	Eivind Jørgensen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oecona AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Eivind@oecona.no / 969 06 294
Dato for innsending av forslag	24.09.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer det terminale komplementproteinet C5. Behandling med ravulizumab hos pasienter med atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS) blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati (TMA). Dette forslaget gjelder Ultomiris til behandling av pasienter med aHUS. Legemiddelet administreres intravenøst.

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

Ravulizumab og Eculizumab er begge legemidler som er godkjent til behandling av aHUS. Det er begge C5-hemmere, og Ravulizumab er utviklet med utgangspunkt i Eculizumab. Ravulizumab har en halveringstid som er fire ganger så lang som Eculizumab. Eculizumab skal administreres hver annen uke, mens Ravulizumab kun skal administreres hver annen måned. Dette har betydning både for pasientenes livskvalitet og for kostnaden ved behandling av sykdommen.

aHUS-pasienter som begynte behandling med Eculizumab før finansieringen ble overført til regionale helseforetak, får legemiddelet dekket over Folketrygdens budsjett så lenge det er medisinsk indikasjon for det. De årlig behandlingskostnad med Ravulizumab for denne pasientgruppen er kr. 1 mill lavere med Ravulizumab enn med Eculizumab.

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

Hovedproblemstilling vil være å evaluere i hvilken grad overgang fra Eculizumab til Ravulizumab kan realisere økt pasientvelferd og innsparinger for samfunnet.

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

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

I dag brukes C5-hemmeren Eculizumab

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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?))

Hematologi. Metoden gjelder pasienter med aHUS.

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

aHUS er en svært alvorlig tilstand.

Før introduksjonen av C5-hemmere, var nedsatt nyrefunksjon alvorlig komplikasjon av aHUS og prognosen var svært dårlig. Innen 5 år etter klinisk manifestasjon, utviklet 36% av barna og 64% av voksne End Stage Renal Disease eller død (Fremeaux-Bacchi et al., 2013, CJASN, 8(4), 554–562).

Forventet effekt

Sammenlignet med dagens behandling som er Eculizumab, må legemidlene antas å ha samme kliniske verdi. Utover dette vil forskjellene i administrasjonshyppighet føre til bedre pasientvelferd, og behandlingskostnadene for samfunnet vil bli betydelig lavere.

Sikkerhet og bivirkninger

Ravulizumab har en tilsvarende sikkerhetsprofil som Eculizumab som er i bruk i dag.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det antas at Eculizumab brukes av 10 pasienter med aHUS i dag. Det antas at disse for disse pasientene vil Eculizumab bli erstattet av Ravulizumab.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

For folketrygden og RHF-ene samlet, vil kostnaden bli redusert med ca 10 mill kr. per år.

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

Rondeau E et al. 2020. *The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.* Kidney international, 97(6), 1287–129

Tanaka K, et al 2021. *The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab.* Pediatric Nephrology (2021) 36:889–898

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

Alexion

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

MT er på plass, og legemiddelet har blitt markedsført siden mars 2021.

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

Formålet med dette forslaget er at Bestillerforum skal be om en hurtig metodevurdering av type D.

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.)

Innsender av dette forslaget, er eier av Oecona AS. Dette er et konsulentfirma om utfører metodevurderingsrapporter for innsendelse til Legemiddelverket på vegne av kunder i Legemiddelbransjen. Forslaget sendes inn i forståelse med Alexion. Dersom Bestillerforum beslutter å bestille en metodevurdering av type D, er det Oecona AS som skal utarbeide metodevurderingsdokumentet som et betalt oppdrag på veggen av Alexion.



Bestilling nr: ID2021_125

Tittel på bestillingen:

Ultomiris (ravulizumab) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

HUS er en form for trombotisk mikroangiopati (TMA) som rammer voksne og barn, og er karakterisert av trombocytopeni, mikroangienopatisk hemolytisk anemi, redusert nyrefunksjon samt andre iskemiske komplikasjoner. Atypisk HUS (aHUS) er assosiert med dysregulering av proteiner i komplement signalveiene noe som fører til ukontrollert komplement aktivering. aHUS er en svært sjelden, men livstruende sykdom og risiko for nyresvikt, dialysebehov og/eller død et år etter diagnose er høy. Den årlige insidensen av aHUS er omtrent 0.3 tilfeller per million mennesker. 35%-42% av tilfellene oppstår hos barn under 18 år.

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5. Ved å binde C5 forhindres kløying til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse). Ravulizumab administreres intravenøst. Ultomiris (ravulizumab) har følgende indikasjonsordlyd for behandling av aHUS: *Behandling av pasienter med kroppsvekt ≥ 10 kg 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.*

Forslagsstiller hevder at C5-hemmeren ekulizumab (Soliris) brukes til behandling av pasienter med aHUS i dag, og anslår at pasientantallet som mottar denne behandlingen i Norge er ca. 10. Finansieringsansvaret for ekulizumab ble overført til de regionale helseforetakene i 2019, og er aldri metodevurdert til behandling av aHUS. Det antas videre at pasientene som i dag mottar ekulizumab vil bli erstattet av behandling med ravulizumab. Det er ifølge forslagsstiller samme kliniske verdi ved behandling med ekulizumab versus ravulizumab. Ekulizumab doseres hver 2. uke, mens ravulizumab administreres hver 8. uke. De totale årlig behandlingskostnad med ravulizumab for denne pasientgruppen er sammenlignbare som for ekulizumab. Ekulizumab og ravulizumab er fra samme leverandør (Alexion).

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Ravulizumab (Ultomiris) selges i to pakninger: 300 mg/3 ml (100 mg/ml) og 1100 mg/11 ml (100 mg/ml), og skal doseres utfra kroppsvekt. Barn og ungdom over 40 kg skal behandles med de respektive voksendoseringene.

300 mg/3 ml (100 mg/ml): 65 652,80

1100 mg/11 ml (100 mg/ml): 240 630,10

Med en kroppsvekt mellom 40-60kg, vil oppstarts- og vedlikeholdsbehandling med ravulizumab ha en total årlig behandlingskostnad i området rundt NOK 4-5 millioner.

For pasienter med en kroppsvekt mellom 40-60kg, vil oppstarts (2400 mg) - og vedlikeholdsbehandling (3000 mg) med ravulizumab ha en noe lavere behandlingskostnad.

Finansieringsordning:

Sykehus



Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Markedsført i Norge siden mars 2021.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller har sendt inn forslag på vegne av legemiddelfirmaet som har MT for ravulizumab, hvor det foreslås en revurdering av ID2019_117. ID2019_117 ble bestilt som en hurtig metodevurdering, i forbindelse med innsendelse av dokumentasjon til denne bestillingen gjorde Legemiddelverket det tydelig at det var nødvendig med en kost/nytte-analyse mot placebo som sammenligningsalternativ, med mulighet for en tilleggsanalyse mot ekulizumab.

Det foreligger en beslutning i ID2019_117, besluttet i interregionalt fagdirektørmøte 10.05.2021: «Firma som har markedsføringstillatelse har varslet at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjon til oppdragene ID2019_012 og ID2019_117. Med dagens pris er det også lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt. ID2019_012 og ID2019_117 oversendes til de regionale helseforetakene som forbereder sakene til beslutning.» ID2019_117 ble besluttet ikke innført, da firma ikke sendte inn den nødvendige dokumentasjonen i henhold til bestilling, samt at det var lite sannsynlig at prioriteringskriteriene var oppfylt.

Legemiddelverkets vurdering

Forslagsstiller forslår en revurdering av ID2019_117, med bestilling av en forenklet metodevurdering, løp D. Legemiddelverket vurderer, at dersom det bestilles en revurdering av ID2019_117, at den opprinnelige bestillingen videreføres, herunder en kost/nytte-analyse mot placebo, med mulighet for en tilleggsanalyse mot ekulizumab.

Legemiddelverket vurderer videre at Alexion har datagrunnlaget som skal til for å kunne utarbeide den overnevnte kost/nytte-analysen. Det aktuelle legemiddelfirmaet har allerede hatt mulighet til å levere den nødvendige dokumentasjonen under ID2019_117, og har valgt å ikke gjøre dette.

Legemiddelverket vurderer at en revurdering av ravulizumab som D-løp ikke vil være tilstrekkelig for å belyse hvilken prisreduksjon for ravulizumab som vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_126: Ravulizumab (Ultomris) til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	BUK har behandlet 2 pas over tid med aHUS med Eculizumab (Soleris) og en pas akutt ved HUS. Overlege Damien Brackman har hatt dyp innsikt i området og det er mange år siden vi begynte behandling av den første pasienten for > 10 år siden og den første pas er nå voksen og behandles ikke av BUK lenger. Neste pas begynte behandling ca. september 2016.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er behov for en medisin som blokkere komplement aktiveringen slik som Soleris gjør. Er det behov for en medisin som gis mer sjeldent – det denne metode foreslår ? Det ville sannsynligvis for de fleste pas hver å foretrekke å komme mer sjelden til sykehus for infusjon.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	BUK har behandlet 2 pas over tid med aHUS med Eculizumab (Soleris) og en pas akutt ved BUK med HUS. Jeg har deltatt i behandlingen av begge disse pasienter og initierte behandlingen av vår pas nr 2. Jeg hadde også ansvar og initierte når vi behandlet en pas akutt med legemidlet på intensivavdelingen med godt resultat. Tidligere seksjonsoverlege Damien Brackman er tatt med i diskusjon om disse spørsmålene i dag da han har hatt spesialinteresse for denne type av sykdom over mange år.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Barn som er vanskelige å stikke, kan behandling annen hver måned hver å foretrekke enn annen hver uke. Det er også mye tid som foreldre og barn må være på

	sykehus når behandling gis annen hver uke. Det samme gjelder voksne at det blir mindre fravær i skole og arbeidsplass.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vi kjenner kun til at denne nye skal være likeverdig i funksjon men ikke bedre. Vi kjenner ingen enhet som tatt den i bruk.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ikke til andre, ikke deltatt på møte om denne sykdom i senere tid. Soleris med kortere halveringstid ville jeg nok foretrekke om jeg behandlet en pas øyeblikkelig hjelp.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	I teksten står at man skal vurdere om det blir billigere med denne behandling. Nåværende behandling (Soleris) med infusjon hver 14 dag har funnets lenge slik at det vil mest sannsynlig bli mulig for andre aktører å lage denne medisin innen kort. Slik at et skifte i medikament kan bli dyrere legemidlet om det fortsatt gir enerett til et medikament som kun et foretak har enerett til å tilvirke. Soleris har historisk hatt svært høy pris, om det nå blir konkurranseutsatt i pris er det sannsynlig at denne pris går ned slik at har vansker å tru at en ny behandling blir mer kostnadseffektiv.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Karin Birgitta Tylleskär	Klinikkoverlege og seksjonsoverlege seksjon for nefrologi og revmatolgi	Barne og ungdomsklinikken Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering må ansees som nyttig.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_126

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Saksnummer 229-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_127 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) (Revurdering) (forslag)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Forslagsstiller er konsulentfirma (Oecona AS) på vegne av leverandør (Alexion). Forslaget gjelder revurdering av [ID2019_012](#) Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).
- Har MT siden mars 2021.
- Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5.
- Legemiddelform: intravenøs administrasjon.
- Ravulizumab og Eculizumab er begge godkjent til behandling av PNH. De er begge C5-hemmere, og Ravulizumab er utviklet med utgangspunkt i Eculizumab. De antas av forslagsstiller å ha samme kliniske verdi.
- Ravulizumab har en halveringstid som er fire ganger så lang som eculizumab. Eculizumab skal administreres hver 2. uke, Ravulizumab hver 2. måned. Forslagsstiller vektlegger at dette har betydning for livskvalitet og kostnader.
- Forslagsstiller antar at Eculizumab brukes av 10 pasienter med PNH i dag. Det antas at for disse pasientene vil Eculizumab bli erstattet av Ravulizumab.
- Årlig behandlingskostnad med Ravulizumab for denne pasientgruppen er ifølge forslaget tilsvarende som for Eculizumab.
- Forslagsstiller ønsker at Bestillerforum ber om en hurtig metodevurdering av type D.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Paroksysmal nattlig hemoglobopenuri (PNH) er en sjelden og alvorlig blodsykdom med høy sykkelighet og sannsynlighet for tidlig død.
- Ravulizumab har følgende indikasjonsordlyd for behandling av PNH: Behandling av voksne og barn ≥ 10 kg med paroksysmal 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 eculizumab i minst de siste 6 månedene.
- Forslagsstiller foreslår en revurdering av ID2019_012, med bestilling av en forenklet metodevurdering, løp D. Opprinnelig ble det bestilt en hurtig metodevurdering i ID2019_012.
- Det er ikke gjennomført en metodevurdering av ravulizumab da firma varslet at de ikke kom til å sende inn dokumentasjon. ID2019_012 ble besluttet ikke innført i fagdirektørmøtet 10.05.2021, begrunnet med at firma ikke sendte inn nødvendig dokumentasjon, samt at det var lite sannsynlig at prioriteringskriteriene var oppfylt.
- Det er ifølge forslagsstiller samme kliniske verdi og samme årlige behandlingskostnad ved behandling med eculizumab versus ravulizumab.
- Finansieringsansvaret for eculizumab ble overført til de regionale helseforetakene i 2019, og er aldri metodevurdert til behandling av PNH.
- Med en kroppsvekt mellom 60-100kg, vil oppstarts (2700 mg)- og vedlikeholdsbehandling (3300 mg) med ravulizumab ha en total årlig behandlingskostnad i området rundt NOK 4-5

NYE METODER

millioner.

- Legemiddelverket vurderer at en revurdering av ravulizumab som D-løp ikke vil være tilstrekkelig for å belyse hvilken prisreduksjon som vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.
- Dersom det bestilles en revurdering av ID2019_012, vurderer Legemiddelverket at den opprinnelige bestillingen bør videreføres, herunder en kost/nytte-analyse mot placebo, med mulighet for en tilleggsanalyse mot ekulizumab.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kliniker har erfaring med eculizumab, og et biosimilars til eculizumab. Komplement-hemming er etablert som behandling for pasienter med PNH. Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Omkostningene ved gjennomføring av selve behandlingen er lavere for behandlingsapparatet og pasientene ved ravulizumab. Hvis de direkte medikamentkostnadene ved ravulizumab ikke vil være høyere enn for eculizumab, vil ravulizumab være å foretrekke både for behandlingsapparatet og pasientene.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019

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	Eivind Jørgensen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oecona AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Eivind@oecona.no / 969 06 294
Dato for innsending av forslag	24.09.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5. Ved å binde C5 forhindres kløyving til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse). Legemiddelet administreres i.v. som injeksjon hver 8. uke.

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

Ravulizumab og Eculizumab er begge legemidler som er godkjent til behandling av PNH. Det er begge C5-hemmere, og Ravulizumab er utviklet med utgangspunkt i Eculizumab. Ravulizumab har en halveringstid som er fire ganger så lang som Eculizumab. Eculizumab skal administreres hver annen uke, mens Ravulizumab kun skal administreres hver annen måned. Dette har betydning både for pasientenes livskvalitet og for kostnaden ved behandling av sykdommen.

PNH-pasienter som begynte behandling med Eculizumab før finansieringen ble overført til regionale helseforetak, får legemiddelet dekket over Folketrygdens budsjett så lenge det er medisinsk indikasjon for det. De årlig behandlingskostnad med Ravulizumab for denne pasientgruppen er tilsvarende som for Eculizumab.

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

Hovedproblemstilling vil være å evaluere i hvilken grad overgang fra Eculizumab til Ravulizumab kan realisere økt pasientvelferd.

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

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

I dag brukes C5-hemmeren Eculizumab

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksposering:

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

Hematologi. Metoden gjelder pasienter med PNH.

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

PNH er en svært alvorlig tilstand.

Før en C5-hemmer var tilgjengelig, mottok pasienter med PNH bare symptomlindrende behandling. Den gang døde opptil 35% av pasientene med PNH innen 5 år etter diagnosen. Etter introduksjonen av Soliris forbedret dødeligheten hos behandlede pasienter dramatisk og nådde $\leq 8\%$.

Den eneste kurative behandlingen er allogen stamcelletransplantasjon. Dette er en behandling assosiert med betydelige grad av morbiditet og mortalitet.

Forventet effekt

Sammenlignet med dagens behandling som er Eculizumab, må legemidlene antas å ha samme kliniske verdi. Utover dette vil forskjellene i administrasjonshyppighet føre til bedre pasientvelferd, og behandlingskostnadene forbundet med administrasjon av legemiddelet vil bli lavere. Det fremgår av FK-teksten at legemiddelet må gis av helsepersonell, under veiledning av lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer, men at hjemmebasert infusjon kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus.

Sikkerhet og bivirkninger

Ravulizumab har en tilsvarende sikkerhetsprofil som Eculizumab som er i bruk i dag.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det antas at Eculizumab brukes av 10 pasienter med PNH i dag. Det antas at disse for disse pasientene vil Eculizumab bli erstattet av Ravulizumab.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

For denne pasientgruppen vil skifte fra Eculizumab til Ravulizumab først og fremst ha betydning for pasientvelferd. Når det gjelder ressursbruk, vil det medgå færre ressurser til administrasjon av legemiddelet.

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

Lee, W. et al. 2019, *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study*. Blood. 2019;133(6):530-539

Kulasekararaj AG et al. 2019, *Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study*. Blood. 2019;133(6):540-549

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

Alexion

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

MT er på plass, og legemiddelet har blitt markedsført siden mars 2021.

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

Formålet med dette forslaget er at Bestillerforum skal be om en hurtig metodevurdering av type D.

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.)

Innsender av dette forslaget, er eier av Oecona AS. Dette er et konsulentfirma om utfører metodevurderingsrapporter for innsendelse til Legemiddelverket på vegne av kunder i Legemiddelbransjen. Forslaget sendes inn i forståelse med Alexion. Dersom Bestillerforum beslutter å bestille en metodevurdering av type D, er det Oecona AS som skal utarbeide metodevurderingsdokumentet som et betalt oppdrag på vegne av Alexion.



Bestilling nr: ID2021_127

Tittel på bestillingen:

Ultomiris (ravulizumab) til behandling av paroxysmal nattlig hemogloborenuri

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Paroxysmal nattlig hemogloborenuri (PNH) er en sjelden og alvorlig blodsykdom med høy sykkelighet og sannsynlighet for tidlig død. PNH er klinisk definert av mangel på det endogene komplementhemmende proteinet CD59 på overflaten av blodceller. CD59 vil normalt blokkere dannelsen av det terminale komplementkomplekset (også kalt membranangrepskomplekset) og forhindrer dermed hemolyse, dvs. nedbrytning av de røde blodcellene (erytrocyttene). PNH er assosiert med flere alvorlige følgesykdommer som potensielt er livstruende. Vanlige kliniske manifestasjoner av PNH er hemolytiske anemi, venetrombose og mangelfull hematopoiesis. Tromboembolisme er den primære dødsårsaken hos ca. 45 % av disse pasientene. Pasientene har omtrent 15 år median overlevelse fra diagnosetidspunktet.

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementprotein C5. Ved å binde C5 forhindres kløying til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse). Ultomiris (ravulizumab) har følgende indikasjonsordlyd for behandling av PNH: *Behandling av voksne og barn ≥ 10 kg med paroxysmal 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.*

Forslagsstiller hevder at C5-hemmeren ekulizumab (Soliris) brukes av 10 pasienter med PNH i Norge i dag. Finansieringsansvaret for ekulizumab ble overført til de regionale helseforetakene i 2019, og er aldri metodevurdert til behandling av PNH. Det antas videre fra forslagsstiller at pasientene som i dag mottar ekulizumab vil bli erstattet av behandling med ravulizumab. Det er ifølge forslagsstiller samme kliniske verdi ved behandling med ekulizumab versus ravulizumab. Ekulizumab doseres hver 2. uke, mens ravulizumab administreres hver 8. uke. De totale årlig behandlingskostnad med ravulizumab for denne pasientgruppen er tilsvarende som for ekulizumab. Ekulizumab og ravulizumab er fra samme leverandør (Alexion).

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Ravulizumab (Ultomiris) selges i to pakninger: 300 mg/3 ml (100 mg/ml) og 1100 mg/11 ml (100 mg/ml), og skal doseres utfra kroppsvekt. Barn og ungdom over 40 kg skal behandles med de respektive voksendoseringene.

300 mg/3 ml (100 mg/ml): 65 652,80

1100 mg/11 ml (100 mg/ml): 240 630,10

Med en kroppsvekt mellom 60-100kg, vil oppstarts (2700 mg) - og vedlikeholdsbehandling (3300 mg) med ravulizumab ha en total årlig behandlingskostnad i området rundt NOK 4-5 millioner.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT fra EMA siden mars 2021.



Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller har sendt inn forslag på vegne av legemiddelfirmaet som har MT for ravulizumab, hvor det foreslås en revurdering av ID2019_012. ID2019_012 ble bestilt som en hurtig metodevurdering, og i forbindelse med innsendelse av dokumentasjon til denne bestillingen gjorde Legemiddelverket det tydelig at det var nødvendig med en kost/nytte-analyse mot placebo som sammenligningsalternativ, med mulighet for en tilleggsanalyse mot ekulizumab.

Det foreligger en beslutning i ID2019_012, besluttet i interregionalt fagdirektørmøte 10.05.2021: «Firma som har markedsføringstillatelse har varslet at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjon til oppdragene ID2019_012 og ID2019_117. Med dagens pris er det også lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt. ID2019_012 og ID2019_117 oversendes til de regionale helseforetakene som forbereder sakene til beslutning.» ID2019_012 ble besluttet ikke innført, da firma ikke sendte inn den nødvendige dokumentasjonen i henhold til bestilling, samt at det var lite sannsynlig at prioriteringskriteriene var oppfylt.

Legemiddelverkets vurdering

Forslagsstiller forslår en revurdering av ID2019_012, med bestilling av en forenklet metodevurdering, løp D. Legemiddelverket vurderer, at dersom det bestilles en revurdering av ID2019_012, at den opprinnelige bestillingen videreføres, herunder en kost/nytte-analyse mot placebo, med mulighet for en tilleggsanalyse mot ekulizumab.

Legemiddelverket vurderer videre at Alexion har datagrunnlaget som skal til for å kunne utarbeide den overnevnte kost/nytte-analysen. Det aktuelle legemiddelfirmaet har allerede hatt mulighet til å levere den nødvendige dokumentasjonen under ID2019_012, og har valgt å ikke gjøre dette.

Legemiddelverket vurderer at en revurdering av ravulizumab som D-løp ikke vil være tilstrekkelig for å belyse hvilken prisreduksjon for ravulizumab som vil være nødvendig for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_127 Ravulizumab til PNH	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg har erfaring med komplement-hemming (C5-hemming) med monoklonalt antistoff ved PNH fra 2008. Jeg har kun benyttet eculizumab, og nå seneste et biosimilars til eculizumab.
Er det klinisk behov for metoden?	Komplement-hemming er etablert som meget god behandling for pasienter med PNH.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ingen praktisk erfaring med ravulizumab som er en videreutvikling av eculizumab hvor endringene har medført forlenget virketid.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ravulizumab er sammenlignet med eculizumab i en randomisert prospektiv studie hvor ravulizumab ble funnet å være minst like effektivt, sannsynligvis litt bedre, som eculizumab og ikke belemret med flere bivirkninger.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Eculizumab er etablert behandling. Eculizumab administreres som iv.v infusjon hver 14.dag, men ravulizumab administreres i.v. hver 8. uke. Omkostningene ved gjennomføring av selve behandlingen er lavere for behandlingsapparatet og pasientene ved ravulizumab.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Så vidt jeg er kjent med vil produsenten legge opp til at de direkte medikamentkostnadene ved ravulizumab ikke vil være høyere enn for eculizumab. Medfører dette riktighet vil ravulizumab være å foretrekke både for behandlingsapparatet og pasientene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir E. Tjønnfjord	Avdelingsleder Professor i hematologi	Oslo universitetssykehus Avdeling for blodsykdommer og Universitetet i Oslo

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_127

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Saksnummer 230-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_138 Abirateron (Zytiga) kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Ansatt ved Kreftklinikken på St. Olavs hospital og på NTNU i Trondheim og sender inn forslaget på vegner av Norsk urologisk cancergruppe (NUCG) og Handlingsprogrammet for behandling av prostatakraft.
- Nye data viser en ekstra gevinst i form av median overlevelse på 12 mnd av å kombinere dagens standard behandling docetaxel med abiraterone hos pasienter som har nydiagnostisert de novo metastatisk prostatakraft. Spesielt hos pasienter med høyere metastasevolum er gevinsten enormt stor med en bedret median overlevelse på 1.6 år.
- Abiraterone har vært vurdert tidligere, og det trengs nye beregninger i tidligere metodevurdering ID2017_054.
- Abiraterone går ut på patent i Q4, 2022, men det er viktig at ny-diagnostiserte pasienter frem til da får mulighet til å motta denne behandling.
- Dagens standard er docetaxel, evt. apalutamid (ID2019_113). Metoden vil erstatte docetaxel i monoterapi til fordel for kombinasjonen docetaxel/abiraterone. Apalutamid vil fortsatt være alternativ hos pasienter ikke kandidat for kjemoterapi.
- Behandlingen er vurdert av arbeidsgruppen for handlingsprogrammet for prostatakraft som nå anbefaler denne behandling forutsatt beslutning om innføring i Nye metoder.
- Aktuell for 400 pasienter i Norge i året.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Docetaxel+ androgen deprivasjonsterapi (ADT) er anbefalt førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCSPC) i Nasjonalt handlingsprogram som er oppdatert 2021.
- PEACE1-studien synes å være relevant for norske forhold: Der er det dokumentert en OS-gevinst ved behandling med abirateron + docetaxel + ADT sammenlignet direkte mot docetaxel + ADT.
- Basert på PEACE1-studien bør det være mulig å gjennomføre en kost-nytte-analyse, som belyser hvorvidt merkostnaden ved tillegg av abirateron til dagens standard behandling står i et rimelig forhold til mereffekten av behandlingen. Det er imidlertid utfordringer knyttet til det forestående patentfallet på Zytiga:
 - o Det er off label behandling i dag. Firma har ikke søkt om indikasjonsutvidelse og det er ikke kjent om dette planlegges. Ved patentfall kan det virke mindre aktuelt at dette er noe som kommer til å gjøres.
 - o Det er ikke kjent akkurat når generisk abirateron vil introduseres på det norske markedet. Det er heller ikke kjent hvordan dette potensielt vil påvirke prisnivået på abirateron, ettersom sykehusfinansierte legemidler ikke følger faste trinnpriskutt når generisk konkurranse inntreffer, slik som legemidler som finansieres av folketrygden (blå resept).
 - o Utfordringer knyttet til hvilken leverandør som potensielt kan levere nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk for en kost-nytte-vurdering.

NYE METODER

Kommentar fra sekretariatet:

- Fra før foreligger det en eller flere metoder med virkestoffet i Nye metoder.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført minst en metode med virkestoffet tidligere f.ks. ID2013_035.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering-de framlagte dataene indikerer betydelig bedret OS-gevinst. Fulltekst artikkelen er foreløpig ikke publisert, men det er liten grunn til å anta at dette vil endre vurderingen.
- Andre forhold: Patentet på abiraterone utgår i 4. kvartal 2022, noe som med stor sikkerhet medføre betydelig prisfall. Vi støtter dog at alle nydiagnostiserte pasienter får mulighet til å motta denne behandlingen også frem til dette tidspunktet i tråd med det forslagstillen viser til.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostisering, behandling og oppfølging av prostatakreft. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2014.

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	Overlege, PhD, førsteamanuensis Torgrim Tandstad på vegne av NUCG og handlingsprogrammet for behandling av prostatakraft
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Kreftklinikken, St. Olavs hospital, NTNU, Trondheim
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	torgrim.tandstad@stolav.no
Dato for innsending av forslag	29-sept-2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Kombinasjon av abiraterone og docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Nye data viser en ekstra gevinst av å kombinere dagens standard behandling docetaxel (kjemoterapi) med abiraterone (hormonbehandling i tablettform) hos pasienter som har nydiagnostisert de novo metastatisk prostatakraft. Abiraterone har vært vurdert tidligere, og det trengs derfor nye beregninger i tidligere metodevurdering ID2017_054

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

Kombinasjonen av disse velkjente og godt tolererte medikamentene gir en ekstra gevinst i median overlevelse på 12 mnd. Spesielt hos pasienter med høyere metastasevolum er gevinsten i overlevelse enormt stor med en bedret median overlevelse på 1.6 år.

Abiraterone går ut på patent i Q4, 2022, men det er viktig at ny-diagnostiserte pasienter frem til da får mulighet til å motta denne behandling.

Behandlingen er idag vurdert av arbeidsgruppen for handlingsprogrammet for prostatakreft som nå anbefaler denne behandling forutsatt godkjenning i nye metoder.

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.*

Oppdater metodevurdering ID2017_054 med samme problemstillinger med oppdaterete overlevelsestall

*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?)

Dagens standard er docetaxel, evt apalutamid (ID2019_113). Metoden vil erstatte docetaxel i monoterapi til fordel for kombinasjonen docetaxel/abiraterone. Apalutamid vil fortsatt være alternativ hos pasienter ikke kandidat for kjemoterapi.

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:

Vanskelig å fylle ut basert på kjent metode, nye data og kombinasjonsbehandling.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Anbefales innført under forutsetning godkjenning fra nye metoder

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?))

Pasienter med ny-diagnostisert metastatisk de novo metastatisk cancer prostata

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

Stor effekt på overlevelse

Forventet effekt

1.6 år hos pasienter med høy volum de novo metastatisk cancer prostata

Sikkerhet og bivirkninger

Kjent medikament. Tidligere vurdert i nye metoder

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

400

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økte kostnader frem til høsten 2022, når patent på abiraterone går ut

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

ID2017_054

LBA5_PR 'A phase 3 trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1' will be presented by Karim Fizazi during Presidential Symposium 2 on Sunday, 19 September, 15:05 to 16:37 (CEST) on Channel 1. *Annals of Oncology*, Volume 32, 2021 Supplement 5

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

Janssen

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

Har markedsføringstillatelse

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

Kostnadsvurdering må ta hensyn til utløp av patent i sept 2022. Forventes fall i pris på minst 80%

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen



Bestilling nr: ID2021_138

Tittel på bestillingen:

Abirateron i kombinasjon med docetaxel til behandling av nydiagnostisert metastatisk prostatakreft

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

I den pågående fase III-studien PEACE1 undersøkes den kliniske nytten av androgen deprivasjonsterapi (ADT) med/uten docetaxel med/uten lokal radioterapi (RXT) med/uten abirateron og prednison hos pasienter med nydiagnostisert metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakreft (mCSPC)¹.

Studien inkluderte 1173 menn med nydiagnostisert mCSPC. Pasientene ble randomisert til behandling med enten SOC², SOC+abirateron, SOC+RXT eller SOC+abirateron+RXT. For 710 av pasientene bestod SOC av ADT+docetaxel.

Tidlige resultater fra studien har vist at behandling med abirateron i kombinasjon med ADT+docetaxel gir statistisk signifikant forbedring i radiografisk progresjonsfri overlevelse hos menn med mCSPC (HR: 0,50 (0,40–0,62, $p < 0,0001$). Den foreliggende analysen av totaloverlevelsen (OS) i studien ble utført etter en median oppfølgingstid på 4,4 år. Abiraterons innvirkning på OS interagererte ikke med RXT ($p = 0,82$), så OS-analysen ble utført for begge abirateron-armene samlet. Tillegg av abirateron til behandlingen resulterte i forbedret OS både vs. totalpopulasjonen i studien (HR: 0,83, 95 % KI: 0,69–0,99, $p = 0,034$; median 5,7 vs. 4,7 år) og vs. ADT+docetaxel-populasjonen (HR: 0,75, 95 % KI: 0,59–0,96, $p = 0,021$; median: NR vs. 4,4 år)³.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Årskostnad Zytiga (abirateron): 439 131,5 NOK (maks. AUP, inkl. mva.)

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten, H-resept.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Patentfall på Zytiga er forestående, og minst tre generiske abirateron-preparater er innvilget markedsføringstillatelse (MT) i 2021⁴. Det er imidlertid ikke kjent når generisk abirateron eventuelt blir markedsført i Norge.

Abirateron er i dag ikke godkjent i kombinasjon med docetaxel og ADT til behandling av nydiagnostisert mCSPC. MT-innehaver av Zytiga, Janssen-Cilag, har p.t. ikke søkt det europeiske legemiddelbyrået (EMA) om utvidelse av indikasjonsområdet for Zytiga til å omfatte Zytiga i kombinasjon med docetaxel og ADT til behandling av pasienter med nydiagnostisert mCSPC, og det er ikke kjent hvorvidt dette er noe de planlegger å gjøre.

Leveringstid:

Abirateron har vært tilgjengelig på det norske markedet siden 2011.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436?term=PEACE-1&draw=2&rank=1>

² SOC: «Standard of Care»

³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421044033?via%3Dihub>

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=abiraterone



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :

Docetaxel+ADT er anbefalt førstelinjebehandling av pasienter med mCSPC i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft (oppdatert 2021)⁵. I PEACE1-studien er det dokumentert en OS-gevinst ved behandling med abirateron+docetaxel+ADT sammenlignet direkte mot docetaxel+ADT hos menn med nydiagnostisert mCSPC. Den kliniske relevansen av PEACE1-studien synes således å være relevant for norske forhold. Basert på denne studien bør det være mulig å gjennomføre en kost-nytte-analyse, som belyser hvorvidt merkostnaden ved tillegg av abirateron til dagens SOC står i et rimelig forhold til mereffekten av behandlingen.

Det er imidlertid utfordringer knyttet til det forestående patentfallet på Zytiga. Janssen-Cilag har ikke søkt om indikasjonsutvidelse for Zytiga mht. det aktuelle forslaget, og det er ikke kjent om dette er noe som planlegges. Ved patentfall for Zytiga kan det virke mindre aktuelt at dette er noe som kommer til å gjøres. Det er heller ikke kjent akkurat når generisk abirateron vil introduseres på det norske markedet. Det er heller ikke kjent hvordan dette potensielt vil påvirke prisnivået på abirateron, ettersom sykehusfinansierte legemidler ikke følger faste trinnpriskutt når generisk konkurranse inntreffer, slik som legemidler som finansieres av folketrygden (blå resept).

Inntil det eventuelt foreligger en søknad til EMA om indikasjonsutvidelse for abirateron for det foreslåtte bruksområdet, vil denne behandlingen være å anse som off label. Dette medfører også utfordringer knyttet til hvilken leverandør som potensielt kan levere nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk for en kost-nytte-vurdering.

⁵ [Helsedirektoratet, IS-3019, utgitt 11/2021.](#)

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_138 Abiraterone (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Nye data viser en klar gevinst av å kombinere abiraterone med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert og de novo omfattende metastatisk ca prostata. Kun abstractet fra PEACE -1 studien er hittil publisert.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har god erfaring med bruk av dette medikamentet fra tidligere, men ut fra annen godkjent behandlingsindikasjon
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, de framlagte dataene indikerer betydelig bedret OS gevinst
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Fulltekst artikkelen er foreløpig ikke publisert, men det er liten grunn til å anta at dette vil endre vurderingen.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Patentet på abiraterone utgår i 4. kvartal 2022. Dett vil med stor sikkerhet medføre betydelig prisfall. Vi støtter dog at alle nydiagnostiserte pasienter får mulighet til å motta denne behandlingen også frem til dette tidspunktet i tråd med det forslagstiller viser til.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jon Reidar Iversen	Overlege med fagansvar for medikamentell prostatabehandling ved OUS	Oslo Universitetssykehus

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostisering, behandling og oppfølging av prostatakraft

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:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2014 NEI ☐

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

Saksnummer 231-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon – revurdering (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller: Ethicon, Johnson & Johnson MD.
- Til bruk under operasjon for å forhindre sårinfeksjon etter kirurgi.
- Det er ikke rapportert om bivirkninger og å bruke triklosan i suturer representerer en engangsbruk av triklosan i minimal mengde.
- Revurdering av ID2018_070 som har følgende beslutning fra Beslutningsforum 30.03.2020: *«Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum ved at det kun vurderes brukt ved kirurgi av barn. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer til andre pasientgrupper enn barn».*
- Påpeker en mulig reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggetid, ressursbruk og bruk av antibiotika for å behandle infeksjoner.
- I juni 2021, publiserte NICE en ny veiledning for medisinsk teknisk utstyr hvor de anbefaler Ethicon Plus-suturer til alle typer kirurgi innen NHS.
- Folkehelseinstituttet foreslår en fullstendig metodevurdering. Evidensgrunnlaget for bruk av triklosanbelagte suturer er styrket, og dermed vil potensielt en revurdering kunne danne et bredere beslutningsgrunnlag enn det som lå til grunn for beslutningen i 2020. En helseøkonomisk vurdering vil trolig bli omfattende og innebære en modellbasert kostnadseffektivitetsanalyse.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Triklosanbelagte suturer er syntetiske, absorberbare suturer som er impregnert eller belagt med det antibakterielle midlet triklosan, som kan hemme postoperative sårinfeksjoner.
- Denne type suturer kan benyttes i alle tilfeller hvor absorberbare suturer benyttes.
- Triklosan er et biocid, en klorholdig fenol-forbindelse som står oppført på Miljødirektoratets liste over farlige stoffer på grunn av stoffets miljøskadelige effekter og fare for utvikling av antibiotikaresistens. Sikkerhetsmessige forhold på individnivå og miljøperspektivet er dermed relevante aspekter. Dette er drøftet i den tidligere metodevurderingen, og også i den nye veilederen fra NICE.
- Triklosanbelagte suturer er allerede i bruk ved norske sykehus. I den helseøkonomiske utredningen i forbindelse med metodevurderingen som tidligere er gjort ble det påpekt geografiske forskjeller i bruk av triklosanbelagte versus standard suturer i det norske helsevesenet. Det kan blant annet forklares av at innkjøp gjøres gjennom regionale avtaler og ikke nasjonale.
- Forslagsstiller påpeker en mulig reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggetid, ressursbruk og bruk av antibiotika for å behandle infeksjoner.
- Forslagsstiller viser til en oppdatert veiledning fra NICE i England (Medical Technologies Guidance - MTG) fra juni 2021 hvor denne type suturer anbefales til alle typer kirurgi.
- Bruken av triklosanbelagte suturer ble vurdert i Nye metoder etter et forslag fra produsenten i 2018. I denne utredningen ble resultatene fra en rapport fra EUnetHTA fra 2017 som

NYE METODER

vurderte effekt og sikkerhet av suturer belagt med antibakterielle midler sammenlignet med suturer uten belegg med antibakterielle midler gjennomgått. Videre i dette arbeidet ga Regionalt kompetansesenter for smittevern i Helse Vest innspill til saken, Avdeling for resistens og infeksjonsforebygging ved Folkehelseinstituttet ga innspill, og Statens legemiddelverk, Miljødirektoratet og Statens Serum Institut i Danmark ble konsultert. Miljøperspektivet og resistensproblematikk ble også drøftet. Man forventet en beslutning til retningslinjer fra NICE ble publisert i 2019.

- I veiledningen fra NICE, publisert i 2021 anbefales bruk av triklosanbelagte suturer basert på analyser av effekt- og sikkerhetsdata og kostnadseffektivitetsdata. Evidensgrunnlaget som er benyttet i dette arbeidet fra NICE viser at det er kommet flere randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekt av triklosanbelagte suturer de siste årene. Det er inkludert 31 randomiserte studier (ca. 14 000 pasienter) for vurdering av effekt og sikkerhet. Flere av disse er publisert etter 2015 (altså etter søket fra EUnetHTA-rapporten). Kvaliteten på evidensgrunnlaget for effekt ble vurdert som høy. Meta-analyser fra produsenten har vist en 30 % reduksjon i infeksjoner ved bruk av denne typen suturer.
- En stor multisenter randomisert studie i lav og mellominntektsland av ca. 6000 pasienter fra 54 sykehus i 7 land er publisert i november 2021.

Innspill fra leverandør (hele innspillet vedlagt)

- Foreslår å endre tittel på metoden til «Plus Sutures for reducing the risk of SSI independent of the type of surgery
- Tydeliggjøre tidligere innsendt forslagsskjema mht spørsmål 3 og 4

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill om at det er klinisk behov for metoden. Har store implikasjoner hvis det kan dokumenteres at det senker sannsynligheten for sårinfeksjon. Viktig at det også viser minst like god effekt mot sårruptur som suturer uten triclosan.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1: Sårinfeksjoner er et kjent problem og tiltak for å redusere forekomst er viktig. Mener FHI må gjøre en grundig gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget, med støtte i mikrobiologisk ekspertise. Norge (Norden) har et helt annet resistens-mønster og antibiotikabruk enn mange andre land og spørsmålet blir derfor om de studiene som ligger til grunn er valide i en norsk setting.

Innspill 2: Postoperative sårinfeksjoner er generelt sett et signifikant problem med målbare konsekvenser for pasienter, behandlingsskjeden og helseøkonomi. Immunsupprimerte pasienter er spesielt utsatt for postoperative sårinfeksjoner, og det kan tenkes at den eventuelle nytteverdien er størst i denne gruppen. Forekomst av postoperative sårkomplikasjoner hos organtransplanterte er i

NYE METODER

størrelsesorden 10-15%, og tiltak som kan minske dette er av stor verdi for pasienter og helsevesenet. Validitet av den dokumentasjon som ifølge leverandør finnes bør vurderes i Norsk kontekst.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Samlet vurdering/prioritering:

I forslaget henvises til ny veiledning fra NICE publisert juni 2021.

Det foreslås at FHI gis i oppdrag å kartlegge ny dokumentasjon siden forrige vurdering, og at det deretter tas stilling til om det skal gjennomføres en revurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

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	Christian Arill
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Ethicon, Johnson & Johnson MD
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	carill@ITS.JNJ.com
Dato for innsending av forslag	08.10.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bruk av triklosanbelagte absorberbare suturer under operasjonen for å forhindre sårinfeksjon etter kirurgi, og følgende reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggedøgn, ressursbruk, og bruk av antibiotika for å behandle infeksjonene.

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

I juni 2021, publiserte NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en ny veiledning for medisinsk teknisk utstyr (Medical Technologies Guidance (MTG)) hvor de anbefaler Ethicon Plus-suturer til alle typer kirurgi innen NHS (National Health Service).

Veiledningen anerkjente at Plus-suturer bør inkluderes "som en del av flere tiltak for å forhindre infeksjon på kirurgisk sted innen NHS for mennesker som trenger sårlukking etter en kirurgisk prosedyre, når absorberbare suturer er et passende alternativ". ¹

NICE-komiteen kom med sin anbefaling basert på blant annet følgende:

- Klinisk bevis: Plus-suturer har vist i flere metaanalyser å redusere risikoen for post-operative sårinfeksjoner med nesten 30%¹. Bevis støtter adopsjonen av Plus-suturer som en del av de infeksjonshemmende tiltakene for å forhindre post-operative sårinfeksjoner innen NHS.
- Kostnadsmodellering viser at Plus-suturer er kostnadsbesparende sammenlignet med ikke-triklosan absorberbare suturer med gjennomsnittlig £ 13,62 per pasient¹. Dette er som følge av en reduksjon i post-operative sårinfeksjoner, og derfor en reduksjon i helsepersonellrelaterte kostnader og ressurser knyttet til behandling av post-operative sårinfeksjoner på sykehus.
- Miljø: Plus-suturer bidrar til potensielle miljøfordeler for NHS¹.
 - Avfallshåndtering
 - Ferskvannsforbruk
 - CO₂ utslipp
- Ingen signifikante bivirkninger ble identifisert ut fra den publiserte dokumentasjonen. De kliniske ekspertene bemerket at triklosan er trygt, og at triklosan er i bruk i mange forbrukerprodukter i mye høyere konsentrasjoner og mengder enn i Plus-suturer. Komiteen konkluderte med at bruk av Plus-suturer er trygt, og at bivirkninger eller allergiske reaksjoner på triklosan sannsynligvis er svært sjeldne. Komiteen diskuterte antimikrobielle forvaltningshensyn og konkluderte med at verken produktet eller konsentrasjonen av triklosan vekket bekymring for resistens.

NICE erkjenner den viktige rollen Plus-suturer kan spille i forebyggingstiltak på sykehus, med potensial til å frigjøre senger på NHS-sykehus ved å redusere reinnleggelser og liggedøgn.

Norske helsemyndigheter støtter seg også på NICE guidelines innen tiltak for å redusere post-operative sårinfeksjoner.

Referanse:

1. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)

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.*

Hovedproblemet er pasientutfall; forekomsten av kirurgiske sårinfeksjoner etter operasjonen. Postoperative sårinfeksjoner kan også føre til økte sykehuskostnader som for eksempel økt liggetid, samt økt bruk av antibiotika og pasientens mortalitet. Studier og metaanalyse klassifisert som nivå 1A-bevis viser en nedgang i disse aspektene sammenlignet med suturer uten triklosan.

Kontaminering av suturer uten triklosan øker risikoen for post-operative sårinfeksjoner.⁷

Post-operative sårinfeksjoner bidrar til en betydelig klinisk og økonomisk belastning. Pasienter med post-operative sårinfeksjoner vil ha 5 ganger større sannsynlighet for å bli innlagt på nytt¹, opptil 10 ekstra dager på sykehus², dobbelt så stor sannsynlighet for å dø¹. Fordi post-operative sårinfeksjoner avbryter den naturlige tilhelingsprosessen, er de også sterkt korrelert med andre sårkomplikasjoner. Pasienter med post-operative sårinfeksjoner har 2 ganger større sannsynlighet for å utvikle snittbrokk, 6 ganger større sannsynlighet for å få sårruptur etter abdominal kirurgi⁴.

Referanser:

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
2. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017.
4. Van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WC, et al. Abdominal Wound Dehiscence in Adults: Development and Validation of a Risk Model. World J Surg. 2010;34:20-27
7. Guo et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res 2016; 201: 105-117

*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?)

Suturer med og uten triklosan benyttes til sårlukking innen alle kirurgiske prosedyrer i dag.

Kontaminering av suturer uten triklosan øker risikoen for post-operative sårinfeksjoner¹.

Suturer med triklosan kan bidra med en reduksjon av post-operative sårinfeksjoner med 30%, ifølge nye retningslinjer fra NICE.²

Gjennom å minske post-operative sårinfeksjoner bedres pasientutfallet og bidrar til å redusere risiko for reinnleggelser, liggedøgn, mortalitet, morbiditet, samt reduksjon i bruk av antibiotika, da færre pasienter trenger post-operativ behandling for sårinfeksjon³.

Fra et klinisk perspektiv kan en "liten infeksjon" kan ha stor innvirkning, for eksempel ved cancerkirurgi. For at prosedyren skal være så vellykket som mulig og forbedre pasientens utfall, må cellegift administreres innen en viss tidsramme etter operasjon. Hvis pasienten har en sårinfeksjon, kan de gå glipp av den optimale tiden for etterbehandling av cellegift. Derfor, kan det virke trivielt med bare "en liten sårinfeksjon", men det kan bli et problem som er med på å forkorte livet.⁴

I tillegg kan nevnes at hvis et sår får en infeksjon og ikke heler som forventet, vil økt arrvev føre til at operasjonen oppleves som en mindre vellykket av pasienten.⁴

Suturene foreslås som et tillegg til de behandlingsalternativer som finnes i dag.

Referanser:

1. Guo et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res 2016; 201: 105-117)
2. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)
3. Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):931-8.
4. <https://www.clinicalservicesjournal.com/story/36188/role-of-antimicrobial-sutures-in-tackling-ssi>

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Alle produktene er CE merket, den første triclosan-belagte suturen, VICRYL Plus, ble CE merket I 2004 som et klasse III produkt. Denne ble etterfulgt av MONOCRYL Plus (2008) og PDS Plus (2010), også klasse III.

Bruksområde er innen sårlukking etter kirurgi hvor absorberbare suturer benyttes.

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:

Spesialisthelsetjenesten har finansieringsansvaret for kjøp av suturer. Men også for de økte kostnadene knyttet til infeksjoner etter kirurgi. Ifølge dokumentasjon og data kan det forventes en nedgang i antall infeksjoner på etter kirurgi, og reduksjon i kostnadene deretter¹.

Dette viser også NICE til i sin nye oppdatering²:

- Kostnadsmodellering viser at Plus-suturer er kostnadsbesparende sammenlignet med ikke-triklosan absorberbare suturer med gjennomsnittlig £ 13,62 per pasient². Dette er som følge av en reduksjon i post-operative sårinfeksjoner, og derfor en reduksjon i helsepersonellrelaterte kostnader og ressurser knyttet til behandling av post-operative sårinfeksjoner på sykehus.

Referanser:

1. D. J. Leaper, C. E. Edmiston Jr and C. E. Holy. Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures. BJS 2017 Jan;104(2):e134-e144)
2. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)

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

Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nei, ikke så vidt vi vet. Men fire globalt anerkjente helsemyndigheter (NICE, WHO, American College of Surgeons (ACS) og Surgical Infection Society (SIS), Center for Disease Control and Prevention (CDC)) har inkludert triklosanbelagte suturer i sine retningslinjene for forebygging av post-operative sårinfeksjoner, pga. de godt dokumenterte resultatene.

Referanser:

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
2. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017.
3. Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg. 2016;224:59-74.
4. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)

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?)

Triklosanbelagte suturer kan brukes i alle kirurgiske prosedyrer, for alle pasienter. Det er ikke rapportert om bivirkninger ved bruk av triklosanbelagte suturer. Å bruke triklosan i suturer representerer en engangsbruk av triklosan i minimal mengde. Bruk av triklosan i suturer vil ikke øke den miljømessige risikoen¹

- Miljø: Plus-suturer bidrar til potensielle miljøfordeler for NHS².
 - Avfallshåndtering
 - Ferskvannsforbruk
 - CO₂ utslipp
- Ingen signifikante bivirkninger ble identifisert ut fra den publiserte dokumentasjonen. De kliniske ekspertene bemerket at triklosan er trygt, og at triklosan er i bruk i mange forbrukerprodukter i mye høyere konsentrasjoner og mengder enn i Plus-suturer. Komiteen konkluderte med at bruk av Plus-suturer er trygt, og at bivirkninger eller allergiske reaksjoner på triklosan sannsynligvis er svært sjeldne. Komiteen diskuterte antimikrobielle forvaltningshensyn og konkluderte med at verken produktet eller konsentrasjonen av triklosan vekket bekymring for resistens².

Referanser:

1. Pellinen J. Bruken av triklosan i kirurgiske suturer sett fra miljøperspektivet. 2009.
2. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)

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

Post-operative sårinfeksjoner er den vanligste komplikasjonen etter kirurgi og teller 37% av alle sykehusrelaterte infeksjoner.

Post-operative sårinfeksjoner bidrar til en betydelig klinisk og økonomisk belastning for helsevesenet. Pasienter med post-operative sårinfeksjoner vil ha 5 ganger større sannsynlighet for å bli innlagt på nytt¹, opptil 10 ekstra dager på sykehus², dobbelt så stor sannsynlighet for å dø¹. Fordi post-operative sårinfeksjoner avbryter den naturlige tilhelingsprosessen, er de også sterkt korrelert med andre sårkomplikasjoner. Pasienter med post-operative sårinfeksjoner har 2 ganger større sannsynlighet for å utvikle snittbrokk, 6 ganger større sannsynlighet for å få sårruptur etter abdominal kirurgi³.

Kontaminering av suturer uten triklosan øker risikoen for post-operative sårinfeksjoner.⁴

Referanser:

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
2. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017.
3. Van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WC, et al. Abdominal Wound Dehiscence in Adults: Development and Validation of a Risk Model. World J Surg. 2010;34:20-27
4. Guo et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res 2016; 201: 105-117

Forventet effekt

Reduksjon i frekvensen av post-operative sårinfeksjoner med 30%¹.

I følge "Sykehusinfeksjoner, rapport av omfang og kostnader" fra 2015, teller sykehusinfeksjoner 2,1 milliarder kroner basert på kostnaden for antall liggedøgn. Omtrent 37% av alle sykehusinfeksjoner er post-operative sårinfeksjoner, tilsvarende 777 millioner kroner².

Ved å redusere post-operative sårinfeksjoner med 26% kan dette potensielt føre til en besparelse på 202 millioner kroner for de norske sykehusene.

I tillegg kan det forventes en reduksjon i bruk av antibiotika, og derav forbedret pasientutfall, som vil være positivt i lys av den økte forekomsten av multiresistente bakterier³.

Referanser:

1. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)
2. <https://docplayer.me/26169757-Sykehusinfeksjoner-rapport-av-omfang-og-kostnader-utarbeidet-av-computas-as-november-2015-sykehusinfeksjoner-rapport-av-omfang-og-kostnader.html>
3. Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):931-8.

Sikkerhet og bivirkninger

Ingen signifikante bivirkninger ble identifisert ut fra den publiserte dokumentasjonen. De kliniske ekspertene bemerket at triklosan er trygt, og at triklosan er i bruk i mange forbrukerprodukter i mye høyere konsentrasjoner og mengder enn i Plus-suturer. Komiteen konkluderte med at bruk av Plus-suturer er trygt, og at bivirkninger eller allergiske reaksjoner på triklosan sannsynligvis er svært sjeldne. Komiteen diskuterte antimikrobielle forvaltningshensyn og konkluderte med at verken produktet eller konsentrasjonen av triklosan vekket bekymring for resistens¹.

Referanser:

1. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Alle kirurgiske pasienter som har behov for absorberbare suturer for sårlukking.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kostnadsreduksjon knyttet til reduksjon av post-operative sårinfeksjoner på grunn av reduksjon i liggedøgn, færre reinnleggelser og mindre bruk av antibiotika.

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

1. ©NICE 2021. MEDICAL TECHNOLOGY GUIDANCE: PLUS SUTURES FOR PREVENTING SURGICAL SITE INFECTION. [nice.org.uk/guidance/MTG59](https://www.nice.org.uk/guidance/MTG59)
2. WHO. The Global Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. 2016.
3. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017
4. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update
5. De Jonge et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. BJS 2017; 104: e118–e133
6. Wu X et al. Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:19-32
7. Renko et al. Triclosan-containing sutures versus ordinary sutures for reducing surgical site infections in children: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2017 Jan;17(1):50-57
8. Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg 2013 Feb 22.
9. Ahmed I, Boulton AJ, Rizvi S, et al. The use of triclosan-coated sutures to prevent surgical site infections: a systematic review and meta-analysis of the literature. BMJ Open 2019;9:e029727. doi:10.1136/bmjopen-2019-029727.

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

Ethicon, Johnson & Johnson MD. Ortomedic AS er leverandør av Ethicon suturer i Norge.

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

Alle produktene er CE merket, den første triclosan-belagte suturen, VICRYL Plus, ble CE merket i 2004 som et klasse III produkt. Denne ble etterfulgt av MONOCRYL Plus (2008) og PDS Plus (2010), også klasse III.

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

På europeisk nivå er frekvensen av post-operative sårinteksjoner fortsatt høy til tross for nedgang i frekvensen av andre typer infeksjoner. Kontaminering av sutur er identifisert som en av de vanligste risikofaktorene for post-operative sårinteksjoner. Som den største produsenten av kirurgiske suturer mener vi i Johnson & Johnson Ethicon at det er vårt ansvar å utvikle produkter som minimerer risikoen og forbedrer pasientutfallet.

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.)

Johnson & Johnson Ethicon er en global produsent av kirurgiske suturer. Ethicon er representert i Norge av Ortomedic AS.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer

1.1 Oppsummering

Postoperativ sårinfeksjon er en vanlig komplikasjon til kirurgi. Triklosanbelagte suturer er syntetiske, absorberbare suturer som er impregnert eller belagt med det antibakterielle midlet triklosan, som kan hemme postoperative sårinfeksjoner. Bruksområdet er alle typer kirurgi hvor absorberbare suturer benyttes.

Produsenten (Johnson & Johnson Ethicon) har sendt inn forslag om en ny vurdering av bruk av triklosanbelagte suturer for å forhindre sårinfeksjon etter kirurgi. Forslagsstiller påpeker en mulig reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggetid, ressursbruk og bruk av antibiotika for å behandle infeksjoner. De viser til en oppdatert veiledning fra The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England (Medical Technologies Guidance - MTG) fra juni 2021 hvor denne type suturer anbefales til alle typer kirurgi.

Bruken av triklosanbelagte suturer ble vurdert i systemet for Nye metoder etter et forslag innsendt fra produsenten (Johnson & Johnson) i 2018 (1). I denne utredningen ble resultatene fra en rapport fra EUnetHTA fra 2017 (2) som vurderte effekt og sikkerhet av suturer belagt med antibakterielle midler sammenlignet med suturer uten belegg med antibakterielle midler gjennomgått. Videre i dette arbeidet ga Regionalt kompetansesenter for smittevern i Helse Vest innspill til saken, Avdeling for resistens og infeksjonsforebygging ved Folkehelseinstituttet ga innspill, og Statens legemiddelverk, Miljødirektoratet og Statens Serum Institut i Danmark ble konsultert (3). Miljøperspektivet og resistensproblematikk ble også drøftet. Man avventet en beslutning til retningslinjer fra NICE ble publisert i 2019 (4). I Beslutningsforum 30.03.20 ble følgende beslutning fattet: *Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum ved at det kun vurderes brukt ved kirurgi hos barn. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer til andre pasientgrupper enn barn.*

I veiledningen fra NICE (2021) anbefales bruk av triklosanbelagte suturer basert analyser av effekt- og sikkerhetsdata og kostnadseffektivitetsdata. Evidensgrunnlaget som er benyttet i dette arbeidet fra NICE viser at det er kommet flere randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekt av triklosanbelagte suturer de siste årene.

Populasjon: Primær sårlukking hos pasienter som gjennomgår kirurgi

Komparator: Standard suturmateriale

Intervensjon: Antibakterielle suturer (belagt med triklosan)

Utfall: Effekt og sikkerhet (inkludert dødelighet, postoperativ sårinfeksjon, liggetid i sykehus, bruk av antibiotika), livskvalitet, bivirkninger, kostnader.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: Infeksjonssykdommer

2: Velg fagområde

3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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: Evidensgrunnlaget for bruk av triklosanbelagte suturer er styrket, og dermed vil potensielt en revurdering kunne danne et bredere beslutningsgrunnlag enn det som lå til grunn for beslutningen i 2020. En helseøkonomisk vurdering vil trolig bli omfattende og innebære en modellbasert kostnadseffektivitetsanalyse.			

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

2. Punktoppsummering

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer

2.1 Om metoden

- Triklosanbelagte suturer er syntetiske, absorberbare suturer som er impregnert eller belagt med triklosan, et antimikrobielt agens som kan hemme postoperative sårinfeksjoner.
- Denne type suturer kan benyttes i alle tilfeller hvor absorberbare suturer benyttes og er allerede i bruk i det norske helsevesenet.
- Bruk av denne type suturer kan redusere risikoen for sårinfeksjoner etter kirurgi, og kan potensielt føre til en reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggedøgn, ressursbruk og bruk av antibiotika for å behandle infeksjoner.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det finnes flere randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av antibakterielle suturer sammenlignet med standard suturer.
- En tidligere metodevurdering fra 2018-2020 tok utgangspunkt i en metodevurdering fra EUnetHTA fra 2017, som inkluderte 7 randomiserte studier fram til 2015.
- Siden 2015 har det blitt publisert flere randomiserte studier. I en nylig publisert veiledning fra NICE i England ble 31 randomiserte studier inkludert for vurdering av effektdata.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Arbeidet fra NICE tyder på at evidensgrunnlaget for bruk av triklosanbelagte suturer er styrket, og dermed vil en revurdering kunne danne et bredere beslutningsgrunnlag enn det som lå til grunn for beslutningen i 2020.
- En helseøkonomisk vurdering vil trolig bli omfattende og innebære modellbasert kostnadseffektivitetsanalyse da det dreier seg om en metode som er dyrere og hevdes å være bedre enn dagens standardmetode.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer

Generisk navn	[For eksempel ledningsløs pacemaker eller kontinuerlig glukosemåler]
Produktnavn	VICRYL Plus, NONOCRYL Plus PDS Plus
Produsenter	Johnson & Johnson Ethicon

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Triklosanbelagte suturer er syntetiske, absorberbare suturer som er impregnert eller belagt med triklosan, et antimikrobielt agens som kan hemme postoperative sårinfeksjoner.
Potensiell nytte	Triklosan er et bredspektret antimikrobielt agens som kan hemme veksten av de mest vanlige bakteriene som er årsak til postoperative infeksjoner. Bruk av denne type suturer kan redusere risikoen for sårinfeksjoner etter kirurgi, og kan potensielt føre til en reduksjon i totale sykehuskostnader knyttet til liggedøgn, ressursbruk og bruk av antibiotika for å behandle infeksjoner.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Triklosan er et biocid, en klorholdig fenol-forbindelse som står oppført på Miljødirektoratets liste over farlige stoffer på grunn av stoffets miljøskadelige effekter og fare for utvikling av antibiotikaresistens. Sikkerhetsmessige forhold på individnivå og miljøperspektivet er dermed relevante aspekter. Dette er drøftet i den tidligere metodevurderingen, og også i den nye veilederen fra NICE.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Triklosanbelagte suturer kan benyttes ved alle typer kirurgi hvor absorberbare suturer benyttes. Disse suturene har det samme bruksområdet som standard suturer, og har vært i bruk i det norske helsevesenet i flere år.
Dagens behandling	Triklosanbelagte suturer er allerede i bruk ved norske sykehus. I den helseøkonomiske utredningen i forbindelse med metodevurderingen som tidligere er gjort ble det påpekt geografiske forskjeller i bruk av triklosanbelagte versus standard suturer i det norske helsevesenet. Det kan blant annet forklares av at innkjøp gjøres gjennom regionale avtaler og ikke nasjonale.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I EUnetHTA rapporten (2017) (2) som ble benyttet i forrige metodevurdering ble 7 randomiserte, kontrollerte studier fra 2011-2015 (ca. 3 500 pasienter) inkludert for vurdering av effekt. For sikkerhet ble data fra de samme randomiserte studiene og 7 prospektive, ikke-randomiserte studier inkludert, men det var begrenset med data.

I den nyeste veiledningen fra NICE ble 31 randomiserte studier (ca. 14 000 pasienter) inkludert for vurdering av effekt og sikkerhet (5). Flere av disse er publisert etter 2015 (altså etter søket fra EUnetHTA-rapporten). Kvaliteten på evidensgrunnlaget for effekt ble vurdert som høy. Meta-analyser fra produsenten har vist en 30 % reduksjon i infeksjoner ved bruk av denne typen suturer.

Annen oppsummert forskning:

- Systematisk oversikt og meta-analyse av triklosan-belagte suturer for å forebygge kirurgiske infeksjoner fra 2019 (6). Inkluderte ca. 12 000 pasienter.
- Meta-analyse av triklosanbelagte suturer ved kolorektal-kirurgi fra 2019 (7).
- Metodevurdering fra CADTH i Canada fra 2019 (8).
- Antimikrobielle suturer for å forebygge sårinfeksjon ved mage-tarmkirurgi (9).

Utvalgt randomisert studie fra vårt orienterende søk:

Stor multisenter randomisert studie i lav og mellominntektsland av ca. 6000 pasienter fra 54 sykehus i 7 land publisert i november 2021 (10).

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er tidligere gjort en metodevurdering av triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon i Nye metoder (ID2018_070) (1). Forslaget kom fra produsent 21.06.18, beslutning ble fattet 30.03.20 (1). I denne utredningen ble resultatene fra en rapport fra EUnetHTA (2017) (2) som vurderte effekt og sikkerhet av suturer belagt med antibakterielle midler sammenlignet med suturer uten belegg med antibakterielle midler gjennomgått. Videre i dette arbeidet ga Regionalt kompetansesenter for smittevern i Helse Vest innspill til saken, Avdeling for resistens og infeksjonsforebygging ved Folkehelseinstituttet innspill, og Statens legemiddelverk, Miljødirektoratet og Statens Serum Institut i Danmark ble konsultert (3). Miljøperspektivet og resistensproblematikk ble drøftet. Man avventet en beslutning til retningslinjer fra NICE ble publisert i 2019 (4). I Beslutningsforum 30.03.20 ble følgende beslutning fattet: <i>Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum ved at det kun vurderes brukt ved kirurgi hos barn. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer til andre pasientgrupper enn barn.</i>
Metodevurdering / systematiske oversikt	Det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA publiserte en HTA av effekt og sikkerhet av suturer belagt med antibakterielle midler sammenlignet med suturer uten

- internasjonalt -	antibakterielle midler i 2017. Denne ble benyttet i metodevurderingen i Nye metoder som beskrevet ovenfor. NICE publiserte en veiledning (Medical technologies guidance) 28.06.21 hvor de anbefaler bruk av triklosanbelagte suturer som ledd i forebygging av kirurgiske sårinfeksjoner (11). Anbefalingen kommer på bakgrunn av at det er vist en redusert risiko for kirurgiske sårkomplikasjoner når denne typen suturer benyttes (5). Triklosanbelagte suturer er mer kostbare sammenlignet med andre absorberbare suturer, men tiltaket er likevel vurdert som kostnadseffektivt basert på kostnader spart som følge av færre infeksjoner.
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	
4.5 Referanser	

5. Versjonslogg

ID2021_139 Triklosanbelagte suturer

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.11.2021	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]

Referanser

1. ID_2018_070 Triklosanbelagte suturer: Nye metoder [lest 16.11.21]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/triklosanbelagte-suturer>
2. Antibacterial-coated sutures versus non-antibacterial-coated sutures for the prevention of abdominal, superficial and deep incisional, surgical site infection. EUnetHTA; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA02_Antibacterial-coated-sutures-for-the-prevention-of-abdominal-SSI_0.pdf
3. Notat til Bestillerforum RHF vedr. ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon: Nye metoder [lest 16.11.21]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Oppdatert%20notat%20Bestillerforum%20RHF%20triclosanbelagte%20suturer.pdf>
4. Surgical site infection: prevention and treatment. The National Institute for Health and Care Excellence 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/closure-materials-and-techniques-in-the-prevention-of-surgical-site-infection-pdf-6727104401>
5. Plus Sutures for preventing surgical site infection: evidence: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [lest 16.11.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg59/chapter/3-Evidence>
6. Ahmed I, Boulton AJ, Rizvi S, Carlos W, Dickenson E, Smith NA, et al. The use of triclosan-coated sutures to prevent surgical site infections: a systematic review and meta-analysis of the literature. BMJ Open 2019;9(9):e029727.
7. Hunger R, Mantke A, Herrmann C, Mantke R. [Triclosan-coated sutures in colorectal surgery : Assessment and meta-analysis of the recommendations of the WHO guideline]. Chirurg 2019;90(1):37-46.
8. Triclosan in Single Use Medical Devices for Preventing Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. CADTH; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.cadth.ca/triclosan-single-use-medical-devices-preventing-infections-review-clinical-effectiveness-safety-and>
9. Uchino M, Mizuguchi T, Ohge H, Haji S, Shimizu J, Mohri Y, et al. The Efficacy of Antimicrobial-Coated Sutures for Preventing Incisional Surgical Site Infections in Digestive Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Surg 2018;22(10):1832-41.
10. Reducing surgical site infections in low-income and middle-income countries (FALCON): a pragmatic, multicentre, stratified, randomised controlled trial. Lancet 2021;398(10312):1687-99.
11. Plus Sutures for preventing surgical site infection: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [lest 16.11.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg59/chapter/2-The-technology>

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*:	ID2021_139
Metodens tittel:	Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Marie Emilsson
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Johnson & Johnson Medical Devices
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	memilso@its.jnj.com +46 703 704 35 90

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Vi ønsker att göra ett innspill till ID2021_139 med syftet att: • Ändra kontaktperson från Johnson & Johnsons räkning, från Christian Arill (Nordic Product Manager) till Marie Emilsson (Health Economics and Market Access Manager) • Ändra titel på metoden till <i>Plus Sutures for reducing the risk of SSI independent of the type of surgery</i> • Förtydliga tidigare inskickad dokumentation <i>Forslag om nasjonal metodevurdering (inskickat 08.10.2021)</i> gällande fråga 3 och 4 (vänligen se <i>Bilaga 1</i>, bifogad) • Samt att lägga till en referens i referenslistan: DJ Leaper, CE Edmiston Jr and CE Holy "Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures", BJS 2017 Jan; 104 (2): e134-e144) https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.10443

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

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: Ethicon, del av Johnson & Johnson Medical Devices, är tillverkare av de aktuella produkterna.

Bilaga 1 till "Innspill till "ID2021_139" - Revurdering av ID2018_070"

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

Plus Sutures are in scope for national evaluation due to New Methods pre-defined Selection-, Relevance and Level criteria's:

- Plus Sutures are used and financed by the specialist health service (spesialisthelsetjenesten)
- Results from the Norwegian point prevalence surveys show that infections in operating area is approximately 40% of all healthcare acquired infections (HAI) (Helse- og omsorgsdepartementet 2008 "Nasjonal strategi for forebygging av infeksjoner i helsetjenesten og antibiotikaresistens" (2008–2012)
<https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/nasjonal-strategi-infeksjoner-antibiotikaresistens.pdf>)
- Infections in the surgical area involve an extra burden for patients and entails extended length of stay and increased costs (Årsrapport 2018, Helsetjenesteassosierte infeksjoner, antibiotikabruk (NOIS), antibiotikaresistens (MSIS) og Verdens håndhygienedag
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/arsrapport-nois-mm_publisertpdf.pdf)
- Percentage of SSIs per 100 operations for the included procedures (laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy, laparoscopic colon surgery, open colon surgery, caesarean section, hip prosthesis and coronary artery bypass) are higher in Norway, compared to the EU/EEA average (ECDC Annual Epidemiological report 2017
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-SSI.pdf)
- PDS PLUS Antibacterial (polydioxanone) Suture, MONOCRYL PLUS Antibacterial (poliglecaprone 25) Suture, Coated VICRYL PLUS Antibacterial (polyglactin 910) Suture are all CE-marked
- Evaluation possible due to data availability:
 - Plus Sutures have an extensive body of clinical and economic evidence. The recent NICE 2021 Medical technologies guidance www.nice.org.uk/guidance/mtg59 identified 31 RCT including over 14,000 people and concluded that the evidence for reducing SSI (surgical site infections) incidence is of good quality
 - A total of 8 relevant economic studies were identified and the economic model demonstrated a cost saving with the use of Plus Sutures

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)

- Population:
 - Surgical patients who need wound closure after a surgical procedure when absorbable sutures are an appropriate option irrespective of surgery type
- Interventions
 - PDS PLUS Antibacterial (polydioxanone) Suture
 - MONOCRYL PLUS Antibacterial (poliglecaprone 25) Suture
 - Coated VICRYL PLUS Antibacterial (polyglactin 910) Suture

- Together referred as “Plus Suture(s)”
- Comparators:
 - Sutures that do not contain an antibacterial agent
- Outcomes (primary and secondary):
 - Incidence of incisional SSI (superficial/deep)
 - Type of SSI (superficial / deep tissue layers)
 - Length of post-operative stay in hospital relating to SSI
 - Readmission related to SSI
 - Antibiotics use for SSI (including prescription, duration and dose)
 - Severity of SSI using validated scoring systems such as ASEPSIS (additional treatment, serous discharge, erythema, purulent exudate, separation of tissues, isolation of bacteria, stay duration as an inpatient) wound score
 - Incidence of wound dehiscence (wound opening)
 - Device-related adverse events
 - Cost

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_139: Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon - revurdering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Daglig bruk som kirurg, har lest enkelt artikler om emnet, ikke gjort systematiske søk
Er det klinisk behov for metoden?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har brukt suturer både med og uten triclosan og har ikke merket forskjell i den kliniske hverdagen på postoperative infeksjoner/sårruptur
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Har store implikasjoner hvis det kan dokumenteres at det senker sannsynligheten for sårinfeksjon. Viktig at det også viser minst like god effekt mot sårruptur som suturer uten triclosan
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja (foreligger ikke cochrane review meg bekjent, men flere meta analyser)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ikke til andre med triclosan.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ja, endepunktet sårruptur. Fint hvis det forhindrer sårinfeksjon, men kun hvis det ikke har større forekomst av sårruptur.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Løvendahl Svendsen	overlege	Avdeling for plastikk-, hånd- og rekonstruksjonskirurgi Nasjonalt brannskadesenter Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Forslag ID2021_139 Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon – revurdering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Industrien har i 10-20 år forsøkt å selge inn antibiotika-coating på suturer, de har altså vært tilgjengelige over lang tid. Suturenes funksjon i bruk er (nokså) like tilsvarende uten coating.
Er det klinisk behov for metoden?	Sårinfeksjoner er et kjent problem og tiltak for å redusere forekomst er viktig.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen egen eller institusjonell erfaring med metoden
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Her mener jeg FHI må gjøre en grundig gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget, med støtte i mikrobiologisk ekspertise.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Norge (Norden) har et helt annet resistensmønster og antibiotikabruk enn mange andre land og spørsmålet blir derfor om de studiene som ligger til grunn er valide i en norsk setting.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Morten Tandberg Eriksen	Klinikkleder for Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon	OUS

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

Fin oversikt, i utgangspunktet formidlet via mail.

Innspill til Nye metoder

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

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

Forslag: ID2021_139 Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon – revurdering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Metoden er ikke i rutine bruk i virksomheten pr. dags dato
Er det klinisk behov for metoden?	Postoperative sårinfeksjoner er generelt sett et signifikant problem med målbare konsekvenser for pasienter, behandlingsskjeden og helseøkonomi
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Immunsupprimerte pasienter er spesielt utsatt for postoperative sårinfeksjoner, og det kan tenkes at den eventuelle nytteverdien er størst i denne gruppen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Forekomst av postoperative sårkomplikasjoner hos organtransplanterte er i størrelsesorden 10-15%, og tiltak som kan minske dette er av stor verdi for pasienter og helsevesenet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Validitet av den dokumentasjon som i følge løveverandør finnes bør vurderes i Norsk kontekst
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ukjent
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Pål-Dag Line	Avdelingsleder Professor dr.med	Avdeling for Transplantasjonsmedisin Klinikk for Kirurgi, Inflammasjonsmedisin og Transplantasjon, OUS

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021-139 Triklosanbelagte suturer - revurdering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted

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

Har ikke mottatt faglige innspill. I forslaget henvises til ny veiledning fra NICE publisert juni 2021. Det foreslås at FHI gis i oppdrag å kartlegge ny dokumentasjon siden forrige vurdering, og at det deretter tas stilling til om det skal gjennomføres en revurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

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 232-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet ([ID2017_093](#): Akutt lymfoblastisk B-celleleukemi). Er metodevurdert for diffust storcellet B-cellelymfom, men besluttet ikke innført ([ID2017_116](#)). Er under revurdering ([ID2019_141](#)).
- Legemiddelform: infusjonsvæske.
- Follikulært lymfom (FL) er en form for non-Hodgkins B-cellelymfom, og kan være både langsamt voksende og aggressivt.
- Cytogenetiske forandringer ses i de fleste tilfeller og cellene er som regel positive for immunglobulin-, CD10 og B-celle markører som CD19.
- Tisagenlecleucel er en autolog immuncellulær kreftbehandling (Cart-T behandling).
- Median debutalder for FL er rundt 60 år. Median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt.
- Registrert 1128 nye pasienter med non-Hodgkins lymfom i 2019, hvor FL utgjør ca. 20%.
- Identifisert to kliniske studier hhv. fase IIa hvor resultater foreligger og fase II som er estimert avsluttet mai 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: DLBCL og MCL bør være en prioritert indikasjon for CAR-T behandling allerede nå. CAR-T behandling har en fremtid i behandlingen av FL, men det er for tidlig å i konkludere på effekten. Langsiktige data foreligger om ca. 1-2 år. Hvis data på dette tidspunktet viser noe i retning av et platå (tegn til kurasjon) så kan dette bli en veldig relevant behandling.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer (oppdatert 26.05.2021) kan påvirkes. Ser behov for en forenklet vurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom

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 Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X71

Virkestoffnavn:
tisagenlecleucel

Handelsnavn: Kymriah

Legemiddelform:
infusjonsvæske, dispersjon

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharm Limited
(2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☒ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; blod-beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom er kreft i lymfesystemet, som er en del av kroppens immunforsvarssystem. Lymfom deles i hovedgruppene Hodgkin og non-Hodgkin lymfom (NHL) som igjen deles i flere undergrupper. NHL er en kreftform som er kjennetegnet av ukontrollert vekst i lymfevev. Lymfevev er vev som deltar i infeksjonsforsvaret, og det dreier seg hovedsakelig om lymfeknuter, beinmarg og blod, men lymfevev finnes også i andre organer, for eksempel i tarmslimhinnen. Follikulært lymfom (FL) er en form for non-Hodgkins B-cellelymfom, og kan være både indolent (langsomt voksende) og aggressivt.

FL grad 1, 2 og 3A regnes som lite aggressive lymfomer. Cytogenetiske forandringer ses i de fleste tilfeller, og cellene er som regel positive for immunglobulin-, CD10 og B-celle markører som CD19. Sykdommen affiserer typisk både perifere og sentrale lymfeknuter, og hos 40 % benmarg. Pasientene er ofte symptomfrie i tidlige stadier, men kan blant annet få forstørrede lymfeknuter, B-symptomer (nattesvette, feber og vekttap) og nedsatt allmenntilstand.

Median debutalder for follikulære lymfom er rundt 60 år, og median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt. I 2019 ble det registrert 1128 nye pasienter med NHL hos Kreftregisteret hvorav follikulære lymfomer utgjør ca. 20%. Ifølge tall fra perioden 2011-2019 ble det i gjennomsnitt diagnostisert 222 pasienter med FL i Norge årlig (4,5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer oppdatert i 2021 (4). Ved lokalisert FL kan det gis strålebehandling lokalt med kurativ intensjon. De fleste pasientene har imidlertid utbredt, ikke-kurabel sykdom ved diagnosetidspunkt. Behandlingsindikasjon og terapivalg kan variere alt etter alder, klinikk, FLIPI-score (prognostisk faktor) og eventuelt senere behandlingsmuligheter. Rituksimab (R) brukes som førstelinjebehandling når det ikke kreves rask respons. Klorambucil, evt. i kombinasjon med rituksimab, brukes ofte hos eldre. Hos yngre, og særlig de med mer aggressiv sykdom brukes CHOP kombinert med rituksimab. Andre aktuelle regimer inkluderer R-COP og R-bendamustin.

I residivituasjoner finnes det mange behandlingsmuligheter. Ved andre og senere residiv bør man vurdere om pasienten er rituksimab-refraktær (dårlig eller kortvarig respons < 6 måneder på siste behandling). For pasienter med god effekt av R-kjemoterapi i første linje vil det være naturlig å rebehandle også med R-kjemoterapi. O-Bendamustin eller O-CHOP etterfulgt av vedlikehold med obinutuzumab (O) anbefales for rituksimab-refraktære pasienter med residiv. Zevalin radioimmunterapi er godkjent for pasienter med residiv etter eller manglende respons på rituksimab. Idelalisib er godkjent ved tilbakefall etter minst to tidligere systemiske behandlinger. Pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand, og fortrinnsvis ved 2. eller senere residiv, kan være aktuelle kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS, som også kalles autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)). Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes i enkelte tilfeller for kurasjon (4).

Virkningsmekanisme

Tisagenlecleucel er en autolog, immuncellulær kreftbehandling hvor pasientens egne T-celler hentes ut og reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de kan identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av alle B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler. Når de rekombinerte T-cellene med CD19-spesifikke reseptorer føres tilbake til pasienten, vil de binder seg til celler som uttrykker CD19 og overføre et signal som fører til T-celleekspansjon og persistens av tisagenlecleucel. Metoden gis som en enkelt intravenøs infusjon (6).

Tidligere godkjent indikasjon

- Pediatriske og unge voksne pasienter opptil, og inkludert, 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.
- Voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger (6).

Mulig indikasjon

Tisagenlecleucel til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom (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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med CD19 positiv non-Hodgkins B-cellelymfom (en del av disse pasientene har FL) (N = 63)	Tisagenlecleucel	Ingen	Antall pasienter med komplett- eller delvis respons	NCT02030834 Fase IIa	Avsluttet september 2020. Resultater foreligger.
Voksne pasienter (≥ 18 år) med refraktær/residiv FL (N = 97)	Tisagenlecleucel	Ingen	Komplett responsrate, progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03568461 Fase II	Estimert avsluttet mai 2022.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2017_093, ID2017_116 og ID2019_141). - Andre behandlingsmetoder som omfatter FL er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_020, ID2016_013, ID2017_004, ID2019_054, ID2020_060, ID2021_114).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7,10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1,8).

4. Referanser

1. Tisagenlecleucel: Kymriah · Relapsed or refractory follicular lymphoma [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2021; lest 29. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tisagenlecleucel/>
2. Draft agenda for CHMP 16-19 August 2021, EMA/CHMP/455051/2021. [Publisert 16. August 2021; lest 5. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [CHMP Agenda of the August 2021 meeting - written procedure \(europa.eu\)](#)
3. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation, EMA/COMP/462312/2018. [Publisert 25. juli 2018; lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [COMP Monthly Report from 17-19 July 2018 meeting \(europa.eu\)](#)
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2999
5. [Årsrapport 2019 – Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter](#). Oslo: Kreftregisteret, 2020. [lest 05. oktober 2021].
6. Preparatomtale Kymriah. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 06. juli 2021; lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: [Kymriah, INN-tisagenlecleucel \(europa.eu\)](#)
7. Tisagenlecleucel for treating follicular lymphoma after 2 or more therapies (ID3950) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10849). [lest 05. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10849>
8. [Tisagenlecleucel for relapsed or refractory follicular lymphoma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26557.
9. Ernst, Moritz, et al. "Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma." Cochrane Database of Systematic Reviews 9 (2021).
10. Wu X, Zhang X, Xun R, Liu M, Sun Z, Huang J. [Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel Administration in Lymphoma Patients With Secondary CNS Involvement: A Systematic Review](#). Front Immunol. 2021 Jul 5;12:693200.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne med refraktær eller residivert follikulært lymfom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	DLBCL og MCL bør være en prioritert indikasjon for CAR-T behandling allerede nå
Er det klinisk behov for metoden?	CAR-T behandling har en fremtid i behandlingen av FL, men det er for tidlig å i konkludere på effekten
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vi vil tro dette får større fokus når mer langsiktige data foreligger, om ca 1-2 år. Hvis data på dette tidspunktet viser noe i retning av et platå (tegn til kurasjon) så kan dette bli en veldig relevant behandling.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Samlet fremstilling av svar på mail fra Jon Riise med kolleger	seksjonsleder	Seksjon for lymfom og indremedisin, Avdeling for kreftbehandling, OUS
Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)		

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_141

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer, oppdatert 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: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 233-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_142 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig flekkvist hårfall (alopecia areata) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet, men for andre indikasjoner (f.eks. [ID2016_069](#) og [ID2020_007](#)).
- Legemiddelform: tablett, filmdrasjert.
- Baricitinib er et immunsuppressivt legemiddel. JAK-hemmer.
- Alopecia er en kronisk, residiverende immunmediert inflammatorisk tilstand som kjennetegnes av hårtap.
- Anslås at om lag 2% av befolkningen vil rammes av alopecia areata i løpet av sitt liv. Opptrer hyppigst blant unge før 30-årsalderen. Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Dagens behandling: lokal steroidpåsmøring og lokal injeksjon av steroider i huden. Systemisk behandling med kortikosteroider brukes ofte ved alvorlige former, men residiv er hyppig ved stans i behandling.
- Identifisert to kliniske studier (fase II/III og fase III). Estimert avsluttet hhv. juni og mai 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kliniker påpeke at alopecia beskrives noe upresist i metodevarslset. Alopecia er en samlebetegnelse på hårtap og kan ses ved flere ulike sykdommer (se detaljer i innspillet). Ved hodebunnssykdommen Alopecia areata, er det vanligvis god prognose. Forløpet varierer sterkt, men over 50 % får håret spontant tilbake ila 6-12 måneder (ref. NHI.no). Alopecia areata kan være residiverende, men er oftest ikke det. Dårlig prognose ses oftest hos barn (som antagelig vil være uaktuelle for JAK-hemmere p.t. pga. manglende langtidsdata på bivirkninger) og hos enkelte voksne som debuterer med stort hårtap initialt (>50% tap av hår raskt etter debut). Således ville antageligvis behandling av alopecia areata med JAK-hemmer kun være egnet til voksne alvorlig alopecia areata; dvs Alopecia totalis og Alopecia universalis, som begge har dårlig prognose i forhold til gjenvekst av hår. Da spontan gjenvekst av hår er vanlig i lettere tilfeller, burde eventuelle behandlingsforsøk innebære jevnlig seponering (for eksempel halvårlig i starten), for å se om sykdommen brenner ut. Erfaring med uttalt alopecia areata (totalis/universalis) indikerer at kontinuerlig systemisk behandling oftest er nødvendig for å unngå residiv av hårtap, imidlertid er langtidsbehandling med Prednisolon,

NYE METODER

Sandimmun og andre immunsuppressiva kontraindisert pga. bivirkningsprofil. Det er godt mulig kontinuerlig behandling med JAK-hemmer også vil være nødvendig for å opprettholde effekten i denne gruppen. Enkelte pasienter med uttalt hårtap kunne muligens ha nytte av behandlingen. Synes hensiktsmessig å avvente kliniske studier som forventes ferdig i 2024.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering bør avvendes inntil resultater fra pågående studier foreligger.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.11.2016.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA37

Virkestoffnavn: baricitinib

Handelsnavn: Olumiant (1)

Legemiddelform: tablett, filmdrasjert

MT-søker/innehaver: Eli Lilly Nederland B.V. (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:
- #### 1.4 Tag (merkna)
- ☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alopecia er en kronisk, residiverende immunmediert inflammatorisk tilstand som kjennetegnes av hårtap (3). Tilstanden kan føre til små flekker med håravfall på hodet (alopecia areata, AA), til tap av alt hår på hodet (alopecia totalis) eller tap av alt håret på kroppen (alopecia universalis). Sykdommen oppstår sannsynligvis grunnet en forsinket hypersensitivitetsreaksjon mot et hårassosiert antigen, og håret kan komme tilbake igjen etter en periode med hårtap (4,5).

Det anslås at om lag 2 % av befolkningen vil rammes av AA i løpet av sitt liv, og at 0,1-0,2 % av befolkningen har tilstanden akkurat nå (5). Menn og kvinner rammes like ofte. Tilstanden kan forekomme i alle aldre, men opptrer hyppigst blant unge før 30-årsalderen (3). En av de største bekymringene for pasienter med AA er økt sannsynlighet for utvikling av angst og depresjon, kombinert med lav selvtillit og livskvalitet (6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Per i dag foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer. Tradisjonell behandling omfatter lokal steroidpåsmøring og lokal injeksjon av steroider i huden, evt. minoksidil. Systemisk behandling med kortikosteroider brukes ofte ved alvorlige former, men residiv er hyppig ved stans i behandlingen (3).

Virkningsmekanisme	Baricitinib er et immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Det virker ved å blokkere virkningen av enzymer kjent som Janus kinases (JAKs). Disse enzymene spiller en viktig rolle i prosessene som danner betennelse og skade (7). JAKs er involvert i signalisering av betydning for hårvekst (6).
Tidligere godkjent indikasjon	-Rheumatoid artritt: som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av moderat til alvorlig aktiv rheumatoid artritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på, eller som har vært intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (7). - Atopisk dermatitt: behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (7)
Mulig indikasjon	Behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne (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 Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Personer mellom 18-60 år (menn) eller 18-70 år (kvinner) med alvorlig eller svært alvorlig AA av 6 måneder til 8 års varighet med håravfall som omfatter $\geq 50\%$ av hodebunnen, uten spontane endringer siste 6 måneder. (N= 725)	Baricitinib 4mg administrert peroralt, doseringsintervall er ikke oppgitt (6). Baricitinib 2mg administrert peroralt, doseringsintervall er ikke oppgitt (6).	Placebo administrert peroralt. Doseringsintervall er ikke oppgitt.	Andel som oppnår SALT (severity of alopecia tool) poengsum ≤ 20 innen 36 uker	NCT03570749 , BRAVE-AA1 (fase II/III)	Pågående, estimert avsluttet juni 2024
Personer mellom 18-60 år (menn) eller 18-70 år (kvinner) med alvorlig eller svært alvorlig AA av 6 måneder til 8 års varighet med håravfall som omfatter $\geq 50\%$ av hodebunnen, uten spontane endringer siste 6 måneder. N= 476	Baricitinib 4mg administrert peroralt, doseringsintervall er ikke oppgitt (6). Baricitinib 2mg administrert peroralt, doseringsintervall er ikke oppgitt (6).	Placebo administrert peroralt. Doseringsintervall er ikke oppgitt.	Andel som oppnår SALT poengsum ≤ 20 innen 36 uker	NCT03899259 , BRAVE-AA2 (fase III)	Pågående, estimert avsluttet mai 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel,

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Utstyret/fremgangsmåten, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_069 Baricitinib (Olumiant) , ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon II, ID2020_053 Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon III, ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon IV).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2,6).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. CHMP agenda of the 11-14 October 2021 meeting EMA/CHMP/573222/2021. [Lest 13.10. 2021] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-october-2021-meeting_en.pdf
2. Specialist Pharmacy Service. Baricitinib. [Lest 06.10. 2021] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/baricitinib/>
3. Norsk Elektronisk Håndbok. Alopeci, flekkvis [Lest 08.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske- kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/haravfall/alopesi-flekkvis>
4. Norsk legemiddelhandbok. Alopeci [Lest 08.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.7.1/Alopec>
5. Helsebiblioteket. Alopecia areata. [Lest 08.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/hud/alopelia-areata>
6. NIHR. Baricitinib for treatment of severe alopecia areata in adults. [Lest 06.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/baricitinib-for-treatment-of-severe-alopelia-areata-in-adults/>
7. Felleskatalogen. Preparatomtale - Olumiant. [Lest 06.10.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/olumiant-lilly-636588>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID: Metodevarsel LM115_2021 (Baricitinib mot Alopecia areata)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ved Hudavd. HUS har vi forskrevet baricitinib til 13 voksne pasienter med atopisk eksem tom. 14.09.21. Erfaringen er således noe begrenset ang. baricitinib. Imidlertid har vi mye erfaring med diagnosen alopecia areata, utredning, behandling og prognose.
Er det klinisk behov for metoden?	I Metodevarselet skriver de noe upresist at «Alopecia er en kronisk, residiverende immunmediert inflammatorisk tilstand...». Alopecia er imidlertid en samlebetegnelse på hårtap og kan ses ved flere ulike sykdommer. Hårtapet kan være arrdannende eller ikke, være forbigående eller kronisk. Eksempler på andre sykdommer med alopeci kan være Follikulitis Decalvans, Lichen planopilaris, Psoriasis med flere, hvor mekanismen er ulik. Ved hodebunnssykdommen Alopecia areata, er det vanligvis god prognose. Forløpet varierer sterkt, men over 50 % får håret spontant tilbake ila 6-12 måneder (ref. NHI.no). Alopecia areata kan være residiverende, men er oftest ikke det. Dårlig prognose ses oftest hos barn (som antagelig vil være uaktuelle for JAK-hemmere p.t. pga. manglende langtidsdata på bivirkninger) og hos enkelte voksne som debuterer med stort hårtap initialt (>50% tap av hår raskt etter debut). Således ville antageligvis behandling av alopecia areata med JAK-hemmer kun være egnet til voksne alvorlig alopecia areata; dvs Alopecia totalis (tap av alt hår på hodet, inkl. øyevipper og øyenbryn) og Alopecia universalis (tap av alt hår inkl. hodet og kropp), som begge har dårlig prognose i forhold til gjenvekst av hår.

	Da spontan gjenvekst av hår er vanlig i lettere tilfeller, burde eventuelle behandlingsforsøk innebære jevnlig seponering (for eksempel halvårlig i starten), for å se om sykdommen brenner ut. Erfaring med uttalt alopecia areata (totalis/universalis) indikerer at kontinuerlig systemisk behandling oftest er nødvendig for å unngå residiv av hårtap, imidlertid er langtidsbehandling med Prednisolon, Sandimmun og andre immunsuppressiva kontraindisert pga. bivirkningsprofil. Det er godt mulig kontinuerlig behandling med JAK-hemmer også vil være nødvendig for å opprettholde effekten i denne gruppen. Hårtap er stigmatiserende og utgjør en stor belastning for en del av dem som rammes. Enkelte pasienter med uttalt hårtap kunne muligens ha nytte av behandlingen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ingen erfaring med JAK-hemmer i behandling av alopecia areata så langt.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	I Metodevarsel skriver de at endelige resultater fra BRAVE AA1 og AA2 forventes ila 2024. Da synes det hensiktsmessig å avvente de endelige resultatene av analysene.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	I ref. nr 6 i Metodevarsel vises til NIHR Innovation Observatory fra 2021 og foreløpige resultater fra BRAVE AA1 og AA2. Fra BRAVE AA1 (725 pasienter inkl.) rapporteres data tom. uke 36 og 80% gjenvekst av hår er effektmålet. Dette oppnådde 35 % av pasienter som fikk 4 mg baricitinib daglig, 22% av pasienter på 2 mg daglig og 5 % i placebogruppen. Fra BRAVE AA2 (546 pasienter inkl.) rapporteres data tom. uke 36 og 80% gjenvekst av hår er effektmål. Dette oppnådde 33% i gruppen som fikk baricitinib 4 mg/dag, 17% i gruppen som fikk 2 mg daglig og 3 % i placebogruppen. Vanlige bivirkninger var bla akne, luftveisinfeksjoner og hodepine. Vi vet at en del får stigning av blodlipider under behandling med baricitinib. Ingen rapporter på DVT eller dødsfall så langt i de to nevnte studiene. Oppsummert viser foreløpige data at effekten er god hos om lag 30% av pasienter i 4 mg-gruppen. Det mangler langtidsdata og data på om effekt

	vedvarer etter seponering. Dette vil være viktige data ift. bla. behandlingsslengde osv.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Generelt ved alopecia areata vil ekspektans fører til gjenvekst av hår hos over 50 % ila 6-12 mndr. Etablert behandling er lokale steroider i krem/liniment eller Pimecrolimus salve. Andre alternativer kan være Kenacort injisert lokalt, erythemdose med UV-lys eller PUVA-behandling. I alvorlige tilfeller er off-label bruk av Prednisolon og Sandimmun beskrevet, men erfaringen tilsier at dersom pasienten får gjenvekst av hår, vil hårtapet somregel gjenoppstå ved seponering av behandling. Kontakt-sensibilisering/lokalt irriterende stoff (diphencyprone) gjøres på noen sentre internasjonalt, men er ikke i vanlig bruk i Norge. Mulig PrP (plasma med vekstfaktorer) også prøves enkelte steder.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	P.t. er dokumentasjonen mangelfull for baricitinib og alopecia areata. Til voksne pasienter med Alopecia totalis eller universalis uten kontraindikasjoner, kan det være et greit alternativ å ha i verktøykassen, dersom prisen er akseptabel og studiene viser god effekt, helst også etter seponering, med en gunstig bivirkningsprofil.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Silje M. Solberg	Overlege, føstemanuensis	Hudavdelingen, Haukeland Universitetssjukehus

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

Metodevurdering bør avventes inntil resultater fra pågående studier foreligger.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.11. 2016 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar, hovedbruken av legemidlet bestemmer finansieringsansvar

Saksnummer 234-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_143 Ciltacabtagene autoleucel til behandling av relapserende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: celledispersjon til intravenøs infusjon.
- Ciltacabtagene autoleucel er en autolog immuncellulær kreftbehandling (Car-T behandling).
- Myelomatose er i de aller fleste tilfeller en uhelbredelig sykdom.
- Median overlevelse var 3-5 år, men mye tyder på at overlevelsen nå er betydelig lenger. Andel som fortsatt lever fem år etter diagnose har økt fra 35% i 2002 til 56% i 2018. Diagnostisert 506 nye tilfeller av myelomatose i Norge i 2019.
- Foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert 2020).
- Identifisert tre kliniske studier hvor det foreligger resultater fra en fase Ib/II studie, mens en fase II studie er forventet ferdig aug. 2025 og en fase III studie apr. 2026.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og kliniker har erfaring med bruk av metoden i kliniske studier til aktuell pasientgruppe. Bør prioriteres for metodevurdering da kliniker opplever at det er den beste behandlingen som noen gang er prøvd for langtkomne myelomatosepasienter.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering. Blir bare aktuelt for ganske langtkomne pasienter med biologisk rolig sykdom i og med at produksjonen av manipulererte celler tar lang tid. Ikke aktuelt for så mange pasienter, men særlig unge spreke pasienter vil kunne profitere på anti-BCMA-behandling inkl. dette produktet

Samlet vurdering / anbefaling: Hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 01.01.2022.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ciltacabtagene autoleucel (CAR-T-celleterapi) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: Ikke etablert

Virkestoffnavn:

Ciltacabtagene autoleucel

Legemiddelform:

Celledispersjon til intravenøs infusjon

MT-søker/innehaver:

Janssen-Cilag International N.V (1).

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel

☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine

☒ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Companion diagnostics

☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd: blåresept

☐ Kommune

☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-, beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering

☒ Hurtig metodevurdering (CUA)

☐ Forenklet vurdering

☐ Avvente bestilling

☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator

☒ Sikkerhet relativ til komparator

☒ Kostnader / Ressursbruk

☒ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Etske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom, MM) er en sykdom som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler, kalt plasmaceller, i benmargen. Når plasmacellene blir ondartede, kalles de myelomceller. Ved myelomatose deler myelomcellene seg uten kontroll og fortrenger plassen til de normale cellene i benmargen, noe som kan føre til benmargssvikt der produksjonen av viktige antistoffer og blodceller er hindret. Myelomcellene kan danne svulster i benmargen og i benvevet. MM kan ha et svært ulikt forløp fra person til person, avhengig av lokasjon og hvor langt sykdommen har utviklet seg, men myelomatose er fortsatt i de aller fleste tilfeller en uhelbredelig sykdom. Sykdommen kan være relapserende (gjentatte tilbakefall) og/ eller refraktær (resistent mot behandling).

Prognosen viser stor heterogenitet. Median overlevelsen var 3-5 år, men mye tyder på at overlevelsen nå er betydelig lenger. Andelen som fortsatt lever fem år etter diagnose har økt fra 35% i 2002 til 56% i 2018. I 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 296 menn og 210 kvinner (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter med relapserende og refraktær myelomatose (RRMM) som kan være aktuelle for behandling med ciltacabtagene autoleucel fra fjerde behandlingslinje.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert i 2020 (3). Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler, ofte i kombinasjon: høydose kjemoterapi med autolog (pasientens egne) stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (imider) og proteasomhemmere, samt andre typer legemidler som f.eks. antistoffer mot CD38. Behandlingen kan ofte strekke seg over mange behandlingslinjer. Ved tilbakefall av sykdom er det mange aspekter som vil ha betydning for valg av behandling, inkludert pasientens alder, allmenntilstand, komorbiditeter, samt pasientens respons på og toleranse for tidligere behandlinger, i tillegg til refusjonsstatus i NyeMetoder (3).

Virkningsmekanisme

Ciltacabtagen autoleucel er en autolog, immuncellulær kreftbehandling hvor pasientens egne T-celler hentes ut og reprogrammeres slik at de gjenkjenner og binder BCMA på kreftcellene. Dette gjøres ved at et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA settes inn i T cellene ved hjelp av et vektorvirus. BCMA er et protein som uttrykkes på overflaten til plasmaceller og er spesielt høyt uttrykt på myelomceller. Når de reprogrammerte T cellene føres tilbake til pasienten, vil de binde BCMA på kreftcellene og proliferere og aktiveres slik at de dreper kreftcellene. Behandlingen gis som en enkelt intravenøs infusjon (4,5).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

RRMM hos voksne pasienter som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert proteasomhemmer, immunmodulerende medikament og et monoklonalt antistoff mot CD38 (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
- Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk fase Ib/II-studie uten kontrollarm

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (N=97)	Ciltacabtagene autoleucel	Ingen	Primary endpoints: Safety/ Objective Response Rate (ORR) Key secondary endpoints: progression free survival (PFS), overall survival (OS)	Phase Ib/II NCT03548207	Active, not recruiting Estimated study completion date: Apr 2022 Resultater tilgjengelige (6)
Subjects with both NDMM and relapsed and refractory multiple myeloma (6 different cohorts) (N=160)	Ciltacabtagene autoleucel	Ingen	Minimal residual disease (MRD) negativitet	Phase II NCT04133636	Recruiting Estimated study completion date: Aug 2025
Subjects with relapsed or refractory myeloma (1 to 3 prior line(s) of therapy) (N=400)	Ciltacabtagene autoleucel	Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone in combination (PVd) or daratumumab, pomalidomide and dexamethasone in combination (DPd)	PFS	Phase III NCT04181827	Recruiting Estimated study completion date: Apr 2026

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det har blitt gjennomført en rekke norske metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose i ulike behandlingslinjer, se NyeMetoder.no. Minst fire metoder for behandling av RRMM fra fjerdelinje eller senere har blitt metodevurdert eller foreslått til hurtig metodevurdering (ID2018_059, ID2020_055, ID2019_080), inkludert en annen CAR-T-celleterapi (ID2020_091). - Det pågår en fullstendig metodevurdering ved RRMM (ID2019_072)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (NICE ID3816).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,7).

4. Referanser

1. Ciltacabtagene autoleucel. Specialist Pharmacy Service (SPS), NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ciltacabtagene-autoleucel/>
2. Myelomatose. Kreftlex. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftlex.no/Myelomatose>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2930. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
4. Aagard I. Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser. Bioingenøren (2019) 9:20-23.
5. Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. Hum Gene Ther. 2018;29(5):585-601.
6. Jesus G Berdeja, D.M., Saad Z Usmani, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. The Lancet, 2021. 398(10297): p. 314-324.
7. JNJ-68284528 for relapsed or refractory multiple myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 28293. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/06/28293-JNJ-68284528-for-Multiple-Myeloma-V1.0-MAY2020-NON-CONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no. Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode: ID2021_143 Ciltacabtagene autoleucel (CAR-T-celleterapi) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjent med behandlingsprinsippet og har diskutert saken i kollegiet
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har hatt 2 pas med CAR-T i TRD. Ikke hatt noen med CAR-T for myelomatose
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, svært gjerne. Frykter at prislappen blir høy, men ser på dette som bra behandling.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det finnes flere slike CAR-T produkter rettet mot BCMA i kjømda. Likeledes bispesifikke antistoffer mot BCMA som har lignende effekt
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Meget interessant prinsipp. Blir bare aktuelt for ganske langtkomne pasienter med biologisk rolig sykdom i og med at produksjonen av manipulererte celler tar lang tid. Blir altså ikke aktuelt for så mange pasienter, men særlig unge spreke pas vil kunne profitere på anti-BCMA-behandling inkl dette produktet

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avd sjef blodsykdommer	St Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_143: Ciltacabtagene autoleucel (CAR-T-celleterapi) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap fra klinisk forskning og ekspertdiskusjoner.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har brukt metoden i kliniske studier til aktuell pasientgruppe
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er den beste behandlingen som noen gang er prøvd for langtkomne myelomatosepasienter.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Dette spørsmålet skjønner jeg ikke. Jeg kan nevne mange titalls, men tror kanskje spørsmålet er ment mer snevert enn det er skrevet. Jeg kan svare på spørsmålet hvis dere reformulerer hva dere lurer på
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Snill behandling som gis én gang, og har bedre effekt enn noenting vi har sett før. Dette er en behandling som bør prioriteres høyt.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Fredrik Schjesvold	Leder Oslo Myelomatosesenter	OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_143

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 1.1.2022 NEI ☐

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

Nytt "orphan" legemiddel mot myelomatose

Saksnummer 235-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_144 Budesonid til behandling av IgA-nefropati (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet å innføre virkestoffet til en annen indikasjon (annen formulering) ([ID2019_011](#)).
- Legemiddelform: Kapsel (p.o.) med modifisert frisetting.
- Budesonid er et kortikosteroid med bred immundempende effekt. Budesonid kapsler med modifisert frisetting er designet slik at virkestoffet slippes fri når tarmsystemet nås.
- IgA-nefropati er den vanligste typen glomerulonefritt (inflammasjon i nyrenøstene).
- Det anslås at IgA-nefropati forekommer hos 4 av 10 000. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en blindet, randomisert, kontrollert fase III-studie est. avsluttet feb. 23.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Avdelingen deltar i studie med dette medikamentet. Middelet kan utskrives med refusjon. Usikkert om klinisk behov og prioritering for metodevurdering. Resultater fra fase 3 studie kommer først i 2023. Standard behandling for IgA-nefritt med ACE/A2-blokker og immunsuppresjon.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Klinisk erfaring med medikamentet til pasienter med IgA-nefropati som ikke tolererer prednisolon i høye doser. Effekt på proteinuri. Klinisk behov for metoden, bør prioriteres for metodevurdering. Få behandlingsmuligheter for pasienter med IgA nefropati som ikke tolererer prednisolon eller som er steroidresistente. Viser til pågående fase III-studier. Viser til at alternative behandlingsmetoder inkluderer RAAS-blokkade, saltfattig kost, statin, omega 3. Immunosuppressiv/antiinflammatorisk behandling: steroider 6-9 måneder, ved raskt progredierende glomerulonefritt med halvmåner: Prednisolon (totalt 3 år)/Sendoxan i.v. 0,5g/m2 månedlig x 6. Flere studier på gang for vurdering av komplementrettet behandling. Avacopan (hemmer C5a reseptor). Iptacopan hemmer faktor B (Novartis).

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Legemidlet er ny formulering av kjent virkestoff og bruksområde har fått orphan definisjon. Finansieringsansvaret vil plasseres hos RHF-ene med handelsnavn når det er kjent.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Budesonid for behandling av IgA-nefropati

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A07EA

Virkestoffnavn: Budesonid, mikronisert

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform: Kapsel (p.o.) med modifisert frisetting

MT-søker/innehaver: Calliditas Therapeutics (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel

☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Companion diagnostics

☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd: blåresept

☐ Kommune

☐ Annet:

1.6 Fagområde

Nyre og urinveier

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Hurtig metodevurdering (CUA)

☒ Forenklet vurdering

☐ Avvente bestilling

☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator

☒ Sikkerhet relativ til komparator

☒ Kostnader / Ressursbruk

☐ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Ethiske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Glomerulonefritter er en samlebetegnelse på inflammasjon i nyrenøstene (glomeruli) i nyrene. Det finnes mange underkategorier, mange har ukjent etiologi og klassifiseres på bakgrunn av morfologi. På verdensbasis er IgA-nefropati den vanligste underkategorien av glomerulonefritt (2). IgA-nefropati forårsakes av produksjon av defekt immunglobulin A som hoper seg opp i glomeruli, og som videre påfører skade og forårsaker lekkasje av blod og protein i urinen (3). Basert på tall fra EU, Norge, Island og Liechtenstein forekommer IgA-nefropati hos 4 av 10 000. Endelig diagnose kan kun stilles ved nyrebiopsi hos voksne (4). Det er vanskelig å si noe om eksakt insidens da mange asymptomatiske tilfeller forblir udiagnostisert, men i Norge blir sykdommen påvist i om lag 14% av alle nyrebiopsier (5). Det er usikkert hvor mange norske pasienter med IgA-nefropati som kan være aktuelle for behandling med budesonid kapsler med modifisert frisetting.

Dagens behandling

Det overordnede behandlingsmålet ved IgA-nefropati er å bevare nyrefunksjonen, sikre pasientens overlevelse samt forebygge og behandle komplikasjoner som hypertensjon, hyperlipidemi og proteinuri. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptor blokkere reduserer proteinuri og kontrollerer blodtrykk. Høydosekur med kortikosteroider kan være aktuelt, evt andre immunmodulerende midler. Nyresvikt kan forekomme ved langt fremskreden sykdom, og dialyse og/ eller nyretransplantasjon kan være aktuelt. (2, 5)

Virkningsmekanisme

Budesonid er et kortikosteroid med bred immundempende effekt. Budesonid kapsler med modifisert frisetting er designet slik at virkestoffet slippes fri når tarmsystemet nås. Der vil virkestoffet hemme produksjonen av defekt IgA i immunvevet i tarmsystemet og slik dempe opphoping i, og skade på, nyrene (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Det er flere tidligere godkjente indikasjoner for andre formuleringer av budesonid (depotkapsler, rektalvæske, inhalasjonsmedisin, nesespray, smeltetabletter), deriblant Chrons sykdom og ulcerøs kolitt, astma, kols (i kombinasjon med formoterol), allergisk rhinitt, nesepolypper og eosinofil øsofagitt.

Mulig indikasjon

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger disease) (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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner ≥ 18 år med biopsi-verifisert IgA-nefropati (n=365)	Budesonid kapsel med modifisert frigjøring 16 mg p.o. 1 gang daglig i 9 måneder	Placebo p.o kapsel 1 gang daglig i 9 måneder	Endring i proteinuri (urin protein til kreatinin ratio, UPCR) fra baseline	NCT03643965 Nef-301 Fase III	Pågående, estimert avsluttet februar 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- En annen formulering av budesonid, og med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering: - Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne (besluttet innført, se NyeMetoder ID2019_011) - Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt hos voksne (for status se NyeMetoder ID2021_103)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

1. Budesonide. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/budesonide/>
2. IgA-nefritt. Store medisinske leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/IgA-nefritt>
3. EU/3/16/1778: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy. EMA. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161778>
4. Glomerulonefritter. Norsk elektronisk legehåndbok. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/glomerulonefritter#>
5. Glomerulonefritter. Indremedisinen, 2016. Tilgjengelig fra <https://indremedisinen.no/2016/11/glomerulonefritter/>
6. Nefecon (targeted-release budesonide formulation) for IgA Nephropathy (Berger's disease). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 10992. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/nefecon-targeted-release-budesonide-formulation-for-iga-nephropathy-bergers-disease/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_144 Budesonid til behandling av IgA-nefropati	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Avdelingen deltar i studie med dette medikamentet. Middelet kan utskrives med refusjon
Er det klinisk behov for metoden?	Usikkert, trolig ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Deltar i studie
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Usikker, resultater fra fase 3 studie kommer først i 2023
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikkert
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Standard behandling for IgA-nefritt med ACE/A2-blokker og immunsuppresjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingegjerd Sekse	Seksjonsoverlege	Seksjon for nyresjukdommer Haukeland Universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_144xxx: Budesonid til behandling av IgA-nefropati	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Avdelingen har positiv klinisk erfaring med medikamentet til pasienter med IgA-nefropati som ikke tolererer prednisolon i høye doser. Effekt på proteinuri.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, godt supplement til pasientgruppen nevnt over
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Indikasjonen IgA nefritt med proteinuri over 1 gram per døgn, pasienten tålte ikke Prednisolon, selvseponerte etter få dager. Budesonid tåleres godt med god effekt på proteinuri
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er få behandlingsmuligheter for pasienter med IgA nefropati som ikke tolererer prednisolon eller som er steroidresistente.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ut fra vår kunnskap og erfaring, ja. Pågående fase III-studier (: THE NEFIGARD PHASE 3 TRIAL RESULTS: BARRATT, J*1 , Stone, A2 , Kristensen, J3 (poster ISN,world congress 2021))
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	RAAS-blokkade, saltfattig kost, statin, omega 3 Immunosuppressiv/antiinflammatorisk behandling: steroider 6-9 måneder, - ved raskt progredierende glomerulonefritt med halvmåner: Prednisolon (totalt 3 år)/Sendoxan i.v. 0,5g/m2 månedlig x 6 - Flere studier på gang for vurdering av komplementrettet behandling

	• Avacopan (hemmer C5a reseptor) • Iptacopan hemmer faktor B (Novartis)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aud-E Stenehjelm På vegne av nefrologene	Avdelingsleder	Nyremedisinsk avdeling OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_144

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Legemidlet er ny formulering av kjent virkestoff og bruksområde har fått orphan definisjon.
Finansierungsansvaret vil plasseres hos RHF-ene med handelsnavn når det er kjent

Saksnummer 236-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_145 Melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason til behandling av residiverende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Melfalanflufenamid er et alkylende cytostatikum.
- Ca. 2800 personer har diagnosen myelomatose i Norge, og i 2020 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert i 2020) foreligger.
- Det er identifisert en enarmet fase II-studie estimert avsluttet i sep. 22 og en randomisert fase III-studie estimert avsluttet i sep. 24.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Forbedringer av eksisterende behandlinger er ønskelige. Det er sparsomt med data, men en randomisert studie er på gang. Det er få mulige alternativer: Pomalidomid, carfilzomib bendamustin Thalidomid. Andre forhold: Interessant at en såpass gjennombehandlet populasjon får responser. Kan representere en forbedring av melfalan-behandling. Vil antagelig ikke bruke melfalanflufenamid mye, men prøve hos enkelte pasienter sent i forløpet. Blir en avveining av kostnad mot nytte.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering anbefales dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.1.2022. Nytt "orphan" legemiddel mot myelomatose

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason til behandling av residiverende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01AA10

Virkestoffnavn:
melfalanflufenamid
hydroklorid

Handelsnavn:

Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Oncopeptides AB (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-
beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose er en kreftform som først og fremst forekommer hos eldre og kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen. Symptomene kommer an på hvor i beinmargen myelomcellene er lokalisert og hvor langt sykdommen har utviklet seg. Det tar gjennomsnittlig 1-3 år for at kreftformen utvikles til sykdom og gir symptomer. Symptomer kan være uforklarlige rygg og skjelettsmerter, nedsatt nyrefunksjon, blodmangel og gjentakende bakterielle infeksjoner. Sykdommen er i de fleste tilfeller uhelbredelig og behandlingen fokuserer på å bedre livskvaliteten og forlenge overlevelse. (3)

Rundt 2800 personer lever i dag diagnosen myelomatose i Norge, og i 2020 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller, hvorav 328 var menn og 228 var kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år. (4)

Dagens behandling

Myelomatose er en diagnose det forskes mye på, og det finnes mange ulike typer behandling. Behandlingen av myelomatose er i utgangspunktet kontinuerlig fra diagnose og så lenge man lever (5). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert i 2020) foreligger. Ved behandling av pasienter under 70 år er førstevalg høydose kjemoterapi med autoglog stamcellestøtte (HMAS). Strålebehandling kan gis for å redusere smertene i skjelettet og når det er fare for brudd. En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved residiverende refraktær myelomatose (RRMM). Disse inkluderer alkylende substanser (cyklofosamid, bendamustin), immunmodulerende midler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), antistoffer (daratumumab, elotuzumab) og HDAC-hemmere (panobinostat). (6)

Virkningsmekanisme	Melfalanflufenamid er et alkylende cytostatikum. Ved å binde en liten kjemisk gruppe til DNA hindres celledeling og vekst slik at cellene dør. Legemidlet angriper hovedsakelig celler med høy vekst, som kreftceller. Melfalanflufenamid består av melfalan, selve cytostatikumet, som er bundet til flufenamid, som bidrar til at legemidlet lettere kommer inn i cellene. Når legemidlet har entret cellene blir melfalan frigjort av enzymer slik at melfalan kan virke på DNA for cytostatisk effekt. (2)
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Residiverende eller refraktær myelomatose i kombinasjon med deksametason til voksne som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer (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 Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer , fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år, med minst 2 tidligere linjer med behandling inkl. et immunmodulerende legemiddel og en proteasehemmer og som er refraktære til pomalidomid og/eller daratumumab. (n = 157)	melfalan flufenamid + deksametason	ingen	ORR (Overall Response Rate)	NCT02963493 HORIZON fase 2	Estimert avsluttet september 2022
Pasienter > 18 år, som har mottatt 2-4 tidligere linjer med behandling og er refraktære mot lenalidomid og siste behandling. (n = 495)	melfalan flufenamid + deksametason	pomalidomid + deksametason	PFS (Progression free survival)	NCT03151811 OCEAN fase 3	Estimert avsluttet september 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Per 30. september 2021 var 29 legemidler / legemiddelkombinasjoner for behandling av benmargskreft registrert i Nye metoder. - En fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av RRMM pågår ved FHI (for status se Nye metoder ID2019_072)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8)

4. Referanser

1. Melphalan flufenamide – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice 2018 [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/melphalan-flufenamide/>].
2. EU/3/15/1463 | European Medicines Agency 2015 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151463>].
3. Benmargskreft (Myelomatose) 2021 [Available from: <https://www.kreftlex.no/Myelomatose>].
4. Cancer in Norway 2020 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2020/>].
5. Benmargskreft (myelomatose) - helsenorge.no 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/#behandling>].
6. 9.6 Behandling - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 27.05.2020 2020 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose/behandling>].
7. Project information | Melphalan flufenamide with dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID3862] | Guidance | NICE 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10744>].
8. Melphalan flufenamide in combination with dexamethasone for treating adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma | Innovation Observatory 2020 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/melphalan-flufenamide-in-combination-with-dexamethasone-for-treating-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/>].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel ID2021_145 Melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason til behandling av residiverende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjent med dette fra litteratur, ikke deltatt i studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Forbedringer av eksisterende behandlinger er ønskelige
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kjent med dette fra litteratur, ikke deltatt i studier
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Forenklet metodevurdering
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er sparsomt med data i litteraturen, men en randomisert studie er på gang og dette er en stor studie på en pasientgruppe med lite behandlingsmuligheter
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er få mulige alternativer. Pomalidomid, carfilzomib bendamustin Thalidomid
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er interessant at en såpass gjennombehandlet populasjon får responser
Generell tilbakemelding fra kliniker	Kan representere en forbedring av melfalan-behandling. Vi vil antagelig ikke bruke melfalanflufenamid mye, men prøve hos enkelte pasienter sent i forløpet Blir en avveining av kostnad mot nytte.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Sjef avd for blodsykdommer	St Olavs hospital HF

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

Hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering anbefales dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_145

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 1.1.2022 NEI ☐

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

Nytt "orphan" legemiddel mot myelomatose

Saksnummer 237-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_146 Ranibizumab til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD")

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Ny administreringsform: Implantat, Portal Delivery System (PDS), som skal fylles opp med ranibizumab 100 mg/ml.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Det er p.t ikke avklart hva handelsnavnet blir for det kombinasjonsprodukt (etterfylbart, okulært implantat med tilhørende spesialtilpasset formulering av ranibizumab) som metoden gjelder. Virkestoffet ranibizumab forekommer i andre metoder i Nye metoder, da med handelsnavnet «Lucentis».
- Våt AMD (også kalt neovaskulær eller eksudativ AMD) er den mest sjeldne formen for AMD. Den kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen. Vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse blodkarene. Symptomene på våt AMD er gradvis og smertefri utvikling av synstap.
- Ranibizumab er et humanisert, rekombinant monoklonalt antistoffragment som rettes mot VEGF-A.
- I en metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket i 2020 ble det estimert at i overkant av 20 000 pasienter mottar anti-VEGF-injeksjoner til behandling av våt AMD årlig.
- Identifisert en fase III studien som sammenlignet ranibizumab 100 mg/ml administrert ved hjelp av PDS-implantat hver 24. uke versus ranibizumab 10 mg/ml, intravitreal inj. hver 4. uke. Studien ble avsluttet i juni 2021, men publiserte resultater foreligger p.t ikke.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma:

- Notere at «Portal Delivery System (PDS) with ranibizumab 100 mg/ml» er en kombinasjon av et utviklet permanent, etterfylbart, okulært implantat som sammen med en spesialtilpasset formulering av ranibizumab danner et nytt behandlingsalternativ for pasienter med våt AMD.
- Implantat og legemiddel er utviklet for å brukes sammen og vil ikke markedsføres separat.
- Kombinasjonsproduktet er utviklet for å redusere behandlingsbyrden ved våt AMD ved å sørge for kontinuerlig administrasjon av den spesialtilpassede formuleringen av ranibizumab i glasslegemet gjennom implantatet.
- Denne kombinasjonen har i den pivotale fase 3 studien «Archway» vist at behandling med fikserte etterfyllingsintervaller på 24 uker er non-inferior sammenlignet med månedlige intravitreale injeksjoner av ranibizumab 0,5 mg.
- PDS med ranibizumab 100 mg/ml er aktuell for pasientgruppen av pasienter med våt AMD som responderer på anti-VEGF behandling. Med respons på anti-VEGF menes at pasienten må ha fått intravitreale injeksjoner med anti-VEGF og vist positiv respons på behandlingen før PDS med ranibizumab 100 mg/ml blir initiert.

NYE METODER

- Norske klinikere har estimert at behandlingen er mest aktuell for pasienter med behov for hyppige injeksjoner.
- I dag behandles våt AMD primært med intravitreale injeksjoner av anti-VEGF. Anti-VEGF behandlinger godkjent for bruk og refusjon i Norge er aflibercept (Eylea) og ranibizumab (Lucentis). Brolucizumab (Beovu) er godkjent for bruk, men ikke for refusjon. I tillegg benyttes bevacizumab (Avastin) off-label. I enkelte tilfeller kan kombinasjonsbehandling med photodynamisk terapi (PDT) og intravitreal anti-VEGF med/uten kortikosteroider vurderes ved manglende respons på monoterapi.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø 1 av 2:

- Mange års bruk viser at ranibizumab er en god og trygg behandling. Behovet for hyppige og gjentatte injeksjoner er imidlertid en stor utfordring både for pasientene og for behandlende avdelinger. Underbehandling har også vist seg å ha uheldige behandlingsmessige effekter.
- Det er et klinisk behov for metoden: Tiltak som kan redusere injeksjonsbehovet, likevel opprettholde aktiv behandling og også avhjelpe de kapasitetsmessige utfordringene alle øyeavdelinger nå har, er derfor svært velkomne. Det aktuelle Port Delivery System synes å være ment til å adressere disse forholdene.
- En metodevurdering kan være nyttig, men at det kanskje er noe tidlig prosessen foreløpig.
- Andre forhold: Konseptet og prinsippet virker tiltalende og nyttig, men samtidig foreligger en del aspekter som er negative. Det synes nødvendig med vitreoretinalkirurgisk kompetanse for implantasjon. Infeksjonsrisikoen samt risiko for andre vitreoretinale komplikasjoner betinget i selve implantasjonsprosedyren, som for eksempel blødninger til corpus vitreum, må også tas i betraktning. Kapasiteten for en slik ny vitreoretinalkirurgisk arbeidsoppgave ved de behandlende avdelinger, bør også tas med i vurderingene her.

Innspill fra fagmiljø 2 av 2:

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Usikker på om metoden bør prioriteres for en metodevurdering nå: Så vidt meg bekjent er ikke fase 3-studier publisert enda og best å vente til de er ute. Men metoden vil kunne bidra til redusert belastning for pasient og helsevesen -mye sjeldnere behandlinger nødvendig.
- Andre alternativer/metoder: Faricimab fra Allergan kommer trolig snart.

Samlet vurdering/prioritering: Foreløpig manglende effektdata. Metodevurdering bør avventes.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.
- Vanskelig å si om det foreligger tilstrekkelig med dokumentasjon til en metodevurdering: Ikke alt av data fra produsent er publisert, lite publisert kunnskap utover dette da kun helt nylig fått FDA-godkjenning.
- Etablerte alternativer/andre metoder: Injeksjoner i øyet med anti-VEGF, inkludert nye medikament med flere angrepspunkt.
- Andre forhold: Metoden kan i beste fall gi forlenget intervall mellom behandlingene. (fra 4-6 til 24 uker?)

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 02.01.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ranibizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon («våt» AMD)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01AD04 Virkestoffnavn: ranibizumab Handelsnavn: Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ 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 Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en av de viktigste årsakene til synsnedsettelse hos eldre. Det finnes to typer AMD, der våt AMD (også kalt neovaskulær eller eksudativ AMD) er den mest sjeldne formen. Våt AMD kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen (retina). Vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse blodkarene. Forekomst av AMD øker med økende alder, og forekomsten er høyere hos kvinner enn hos menn. Symptomene på våt AMD er gradvis og smertefri utvikling av synstap. Sentralsynet reduseres og skarpsynet forsvinner og det blir vanskelig å lese og vansker med å gjenkjenne ansikter, og ofte forvrenges synsinntrykkene. Det perifere synsfeltet påvirkes ikke av sykdommen. Våt AMD kan innebære risiko for raskt synstap. Lidelsen er i prinsippet bilateral, men den kan utvikle seg asymmetrisk, slik at når det ene øyet er rammet er risikoen høy for at det andre øyet påvirkes (3-5).

I en metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket i 2020 ble det estimert at i overkant av 20 000 pasienter mottar anti-VEGF-injeksjoner til behandling av våt AMD årlig (6).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonal faglig retningslinje til behandling av våt AMD. Førstevalg ved behandling av våt AMD er gjentatte injeksjoner med legemiddel som hemmer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF-hemmer), som sprøytes inn i glasslegemet i øyet (intravitreale injeksjoner). VEGF-hemmere til øyeinjeksjon som er i bruk i norsk klinisk praksis i dag inkluderer aflibercept, bevacizumab og ranibizumab (under andre handelsnavn). Behandlingen reduserer neovaskularisering og dermed lekkasje. Ved våt AMD forsinkes sykdommens progresjon, og en ikke ubetydelig andel av pasientene kan også oppleve en bedring av skarpsynet. De intravitreale injeksjonene må vanligvis fortsette med 4-12 ukers intervaller i flere år. I noen tilfeller brukes også fotodynamisk terapi (PDT) og laserbehandling. Ved tegn til utvikling av våt AMD bør utredning og behandling igangsettes så snart som mulig (3,4).

Virkningsmekanisme

Ranibizumab er et humanisert, rekombinant monoklonalt antistoffragment som rettes mot human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A). Det binder seg med høy affinitet til VEGF-A-isoformer, dermed hindres VEGF-A i å binde seg til sine reseptorer VEGFR-1 og VEGFR-2. Dersom VEGF-A binder seg til sine reseptorer, resulterer det i endotelcelleproliferasjon og neovaskularisering, samt vaskulær lekkasje. Samtlige anses å bidra til progresjon av bl.a. den neovaskulære formen for aldersrelatert makuladegenerasjon (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Ranibizumab er indisert til voksne ved:

- Behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes diabetisk makulaødem (DME)
- Behandling av proliferativ diabetisk retinopati (PDR)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)
- Behandling av nedsatt syn som skyldes koroidal neovaskularisering (CNV)

Ranibizumab er indisert til premature spedbarn ved:

- Behandling av retinopati hos premature (ROP) med sone I (stadium 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadium 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom (7)

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD) (1,2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av én pivotal klinisk studie med ranibizumab, som oppsummert under. Studien er en randomisert, aktiv kontrollert, åpen, fase III-studie som sammenlikner den nye formuleringen (100 mg/ml administrert vha. «Port Delivery System» [PDS]-implantat) med den etablerte formuleringen (10 mg/ml).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥50 år med neovaskulær (våt) aldersrelatert makula-degenerasjon (AMD), som tidligere har fått anti-VEGF-behandling forut for screening (n=418)	Ranibizumab 100 mg/ml, administrert vha. «Port Delivery System» (PDS)-implantat hver 24. uke	Ranibizumab 10 mg/ml, intravitreal inj. hver 4. uke (månedlig)	“Change from Baseline in Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) Score at the Average of Week 36 and Week 40”.	NCT03677934 ; GR40548; (ARCHWAY); Fase III	Studien ble avsluttet i juni 2021. Publiserte resultater foreligger ikke.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er til hurtig metodevurdering, men for andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2019_014 og ID2019_030). - Andre behandlingsmetoder som omfatter tilsvarende indikasjon (våt AMD) er, har vært eller er foreslått til hurtig metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_109, ID2020_001, ID2019_088).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8). - Metoden er foreslått vurdert av NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (9).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

4. Referanser

- 1) Ranibizumab - Wet age-related macular degeneration (AMD) - port delivery system. (Oppdatert juli 2021). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ranibizumab/>
- 2) Ranibizumab – EMEA/H/C/005610. EMA. (13.09.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-13-16-september-2021-meeting_en.pdf
- 3) T7.7.8.1 Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og subretinale korioidale karnydannelser (CNV). Norsk legemiddelhandbok (publisert 2020). Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T7.7.8.1/Aldersrelatert_makuladegenerasjon_\(AMD\)_og_subretinale_korioidale_karnydannelser_\(CNV\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T7.7.8.1/Aldersrelatert_makuladegenerasjon_(AMD)_og_subretinale_korioidale_karnydannelser_(CNV))
- 4) Aldersrelatert makuladegenerasjon. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Revidert 07.05.2021). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/oye/tilstander-og-sykdommer/netthinnen-retina/makuladegenerasjon>
- 5) Makuladegenerasjon. Helsebiblioteket. (Publisert 07.09.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/makuladegenerasjon>
- 6) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019_088 - Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), «våt AMD», hos voksne - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (31.08.2020). Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_088_Brolucizumab_Beovu_AMD_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf
- 7) Preparatomtale (SPC): Lucentis (ranibizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_no.pdf
- 8) Zhao X, Meng L, Chen Y. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2021 Feb 5;11(2):e040906. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/3b20d98c3c7c2aded777e3a730124f01375176c>
- 9) Ranibizumab port delivery system for treating wet age-related macular degeneration (ID3983). Proposed (GID-TA10879). Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10879>
- 10) Ranibizumab port delivery system for the treatment of age-related macular degeneration. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26950. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/ranibizumab-port-delivery-system-for-the-treatment-of-age-related-macular-degeneration/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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*:	ID2021_146
Metodens tittel:	Ranibizumab – Indikasjon III

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kristoffer Andersen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Kristoffer.andersen@roche.com Telefon: 90683486

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Roche ønsker å gjøre Nye Metoder oppmerksomme på at ranibizumab – Indikasjon III omhandler «Portal Delivery System (PDS) with ranibizumab 100 mg/ml». Dette er en kombinasjon av et nyutviklet permanent, etterfylld, okulært implantat som sammen med en spesialtilpasset formulering av ranibizumab danner et nytt behandlingsalternativ for pasienter med nAMD. Dette kombinasjonsproduktet bestående av implantat og legemiddel er utviklet for å brukes sammen, og vil ikke markedsføres separat. Kombinasjonsproduktet er utviklet for å redusere behandlingsbyrden ved nAMD ved å sørge for kontinuerlig administrasjon av den spesialtilpassede formuleringen av ranibizumab i glasslegemet gjennom implantatet. Denne kombinasjonen har i den pivotale fase 3 studien «Archway» vist at behandling med fikserte etterfyllingsintervaller på 24 uker (Q24W) er non-inferior sammenlignet med månedlige (Q4W) intravitreale injeksjoner av ranibizumab 0,5 mg (Holekamp et al., 2021)

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

PDS med ranibizumab 100 mg/ml er aktuell for pasientgruppen av pasienter med nAMD som responderer på anti-VEGF behandling. Med respons på anti-VEGF menes at pasienten må ha fått intravitreale injeksjoner med anti-VEGF og vist positiv respons på behandlingen før PDS med ranibizumab 100 mg/ml blir initiert. Norske klinikere har i advisory boards med Roche estimert at behandlingen er mest aktuell for pasienter med behov for hyppige injeksjoner.

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

Beskriv kortfattet:

I dag behandles nAMD primært med intravitreale injeksjoner av anti-VEGF. Anti-VEGF behandlinger godkjent for bruk og refusjon i Norge er aflibercept (Eylea) og ranibizumab (Lucentis). Brolucizumab (Beovu) er godkjent for bruk, men ikke for refusjon. I tillegg benyttes bevacizumab (Avastin) off-label. I enkelte tilfeller kan kombinasjonsbehandling med photodynamisk terapi (PDT) og intravitreal anti-VEGF med/uten kortikosteroider vurderes ved manglende respons på monoterapi.

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:

PDS med ranibizumab 100 mg/ml er et behandlingstilbud for pasienter med nAMD som responderer godt på anti-VEGF behandling, og som i tillegg har stor behandlingsbyrde i form av behov for hyppige injeksjoner. Norske klinikere har i tillegg nevnt at pasienter med stor behandlingsbyrde i form av lang reisevei, og pasienter med høy grad av engstelse og emosjonell påkjenning knyttet til injeksjoner, kan være aktuelle for behandling med metoden.

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:

Ja, dette vil foreligge før markedsføringstillatelse (estimert april 2022)

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:

Ventet tidspunkt for MT er juni 2022.

10. Andre kommentarer

Roche tilslutter seg at til at det gjøres en samlet forenklet metodevurdering hos SLV

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:

U.t er Market Access manager i Roche Norge og har ansvar for metodevurderingsprosessen av PDS med ranibizumab 100 mg/ml fra leverandørsiden.

Kilde:

Holekamp, N. M., Campochiaro, P. A., Chang, M., Miller, D., Pieramici, D., Adamis, A. P., . . . Archway, I. (2021). Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System With Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtha.2021.09.016

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_146 Ranibizumab (Lucentis) til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD")	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Innen oftalmologien vet vi etter mange års bruk at Ranibizumab er en god og trygg behandling mot neovaskulær AMD. Behovet for hyppige og gjentatte injeksjoner er imidlertid en stor utfordring både for de aktuelle pasientene og for behandlende avdelinger. Underbehandling har også vist seg å ha uheldige behandlingsmessige effekter.
Er det klinisk behov for metoden?	Tiltak som kan redusere injeksjonsbehovet, likevel opprettholde aktiv behandling og også avhjelpe de kapasitetsmessige utfordringene alle Øyeavdelinger nå har, er derfor svært velkomne. Det aktuelle Port Delivery System synes å være ment til å adressere disse forholdene.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi vil tenke at en metodevurdering for såvidt kan være nyttig, men at det kanskje er noe tidlig prosessen foreløpig.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger ikke så veldig stor klinisk erfaring med prosedyren og det er få studier av behandlingseffekt og komplikasjoner her utover godkjenningsstudien (Archway) som ligger bak den helt nylige FDA-godkjenningen. Denne har vist noninferior effekt sammenliknet med månedlig standard intravitreal Ranibizumabinjeksjon. Så vidt jeg kan se er PDS ikke godkjent tatt i bruk ellers.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Konseptet og prinsippet virker tiltalende og nyttig, men samtidig foreligger en del aspekter som er negative. Det synes nødvendig med vitreoretinalkirurgisk kompetanse for implantasjon. Infeksjonsrisikoen samt risiko for andre vitreoretinale komplikasjoner betinget i selve implantasjonsprosedyren, som for eksempel blødninger til corpus vitreum, må også tas i betraktning. Kapasiteten for en slik ny vitreoretinalkirurgisk arbeidsoppgave ved de behandlende avdelinger, bør også tas med i vurderingene her.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Morten Hove	Seksjonsoverlege	Øyeavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering bør avvantes.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_146 Ranibizumab (Lucentis) til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD")	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke erfaring. Ikke tilgjengelig enda.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Usikker. Litt tidlig, men metoden vil kunne bidra til redusert belastning for pasient og helsevesen. Mye sjeldnere behandlinger nødvendig.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Så vidt meg bekjent er ikke fase 3 studier publisert enda. Best å vente til de er ute.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Faricimab fra Allergan kommer trolig snart.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Vegard Forsaa	Overlege	Øyeavdelingen Stavanger Universitetssjukehus Helse Stavanger HF

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

Foreløpig manglende effektdata. Metodevurdering bør avvendes.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metodevarsel: ID2021_146 Ranibizumab (Lucentis) til behandling av voksne med neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon ("våt AMD")	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke vært i bruk i Norge per i dag. Sparsomt med data utover produsentens egne fase II og fase II data som vil legges til grunn for søknad om godkjenning. Vi er i forhandling om å delta i en fase 3B multisenterundersøkelse som vil kunne gi ytterligere informasjon.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen, men samme virkestoff brukt som injeksjon i dag.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vanskelig å si, ikke alt av data fra produsent er publisert, lite publisert kunnskap utover dette da kun helt nylig fått FDA godkjenning.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Injeksjoner i øyet med anti-VEGF, inkludert nye medikament med flere angrepspunkt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Metoden kan i beste fall gi forlenget intervall mellom behandlingene. (fra 4-6 til 24 uker?)

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ketil Eriksen	Avdelingsleder	Øyeavdelingen OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_146

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 238-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_147 Capmatinib til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med en MET ekson 14 skipping-mutasjon. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. MT i USA.
- Legemiddelform: Tablett
- Capmatinib er en selektiv hemmer av et protein kalt hepatocyt -vekstfaktorreseptor også kjent som cMET. Ved binding til cMet induseres celledød i tumorceller.
- Denne metoden omfavner pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) stadium IIIb og IV (avansert sykdom) med mesenchymal-epithelial transition (MET) ekson 14 skipping-mutasjon som typisk har fravær av andre prognostiske mutasjoner og er assosiert med dårligere prognose enn totalpopulasjonen med NSCLC.
- Identifisert en fase II-studie som estimeres avsluttet i mars 2023 og fra hvilken det foreligger en publikasjon. Også identifisert en fase III-studie som er estimert til å avsluttes i oktober 2024 og som det så langt ikke foreligger resultater ifra.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden hvis den viser seg effektiv. Udekket behandlingsbehov.
- Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å gjennomføre en metodevurdering nå.
- Kommentar til etablerte alternativer/andre metoder: Immunkjemoterapi som er vanlig praksis for NSCLC-stadium IV.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering foreløpig ikke anbefalt grunnet manglende kunnskapsgrunnlag.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (26.10.2021).
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.
- Følgende referanse kan være relevant: Lee et al JCO Precis Oncol 2021 Aug 25;5:PO.21.00122. doi: 10.1200/PO.21.00122

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.01.2022.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Capmatinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med en MET ekson 14 skipping-mutasjon

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden fikk godkjent MT i USA av US Food and Drug Administration (FDA) i mai 2021 (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX17

Virkestoffnavn: Capmatinib

Handelsnavn: NA

Legemiddelform: Tablett,
filmdrasjert

MT-søker/innehaver:
Novartis (2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Lungekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft, og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge (3). Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (4). Denne metoden omfavner pasienter med NSCLC stadium IIIb og IV (avansert sykdom) med mesenchymal-epithelial transition (MET) ekson 14 skipping-mutasjon, som typisk har fravær av andre prognostiske mutasjoner og assosiert er med dårligere prognose enn totalpopulasjonen med NSCLC (5).

I 2020 ble det rapportert om 3 331 nye tilfeller lungekreft i 2020 (6). Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden, men det rapporteres at om lag 3-4 % av pasienter med NSCLC har MET ekson 14 skipping-mutasjon (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (4). Pasienter med avansert NSCLC mottar målrettet systemisk behandling ved mutasjoner som EGFR, ALK og BRAF. Pasienter uten disse mutasjonene tilbys ifølge handlingsprogrammet immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, og pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % kan vurderes for immunterapi som monoterapi i 1. linje og deretter kjemoterapi i 2. linje (4). Det er per dags dato ingen MET-rettede terapier godkjent for behandling av pasienter med NSCLC.

Virkningsmekanisme	Capmatinib er en selektiv hemmer av et protein kalt hepatocyt -vekstfaktorreseptor også kjent som cMET. Ved å binde seg til cMet, forhindrer capmatinib fosforylering av proteinet og induserer celledød i tumorceller (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt
Mulig indikasjon	Capmatinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med en MET ekson 14 skipping-mutasjon (8).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk (stadium IIIB eller IV) NSCLC histologisk bekreftet EGFR villtype, ALK rearrangement-negative og sju ulike kohorter etter tidligere behandlingslinjer og MET status (n=373)	400 mg capmatinib to ganger daglig	Ingen	<u>Primærutfallsmål:</u> Overall Response Rate (ORR) etter minst 18 uker <u>Relevante sekundærutfallsmål:</u> Totaloverlevelse (OS) og Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02414139 Geometry Mono-1 Fase II	Estimert avsluttet mars 2023. Publikasjon foreligger
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk (Stadium IIIB eller IV) NSCLC histologisk bekreftet EGFR villtype, ALK rearrangement-negative og METex14-mutasjon som har progrediert på minst en tidligere systemisk behandling (n=90)	400 mg capmatinib to ganger daglig	75 mg/mg ² docetaxel administrert intravenøst dag 1 i hver 21-dagers syklus	<u>Primærutfallsmål:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Relevant sekundærutfallsmål:</u> Totaloverlevelse (OS)	NCT04427072 GeoMETry-III Fase III	Estimert avsluttet oktober 2024. Resultater foreligger ikke

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er identifisert 49 legemiddelkombinasjoner for behandling av NSCLC i NyeMetoder, hvorav én metode gjelder NSCLC med endringer i MET (for status se NyeMetoder ID2021_084).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 13-16 September 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-13-16-september-2021-meeting_en.pdf
2. Specialist Pharmacy Service. Capmatinib. Publisert:4. Juli 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/capmatinib/>
3. Kreftregisteret. Kreft i Norge. [Oppdatert: 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2994.
5. Nguyen K, Kobayashi S and Costa D. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clinical Lung Cancer 2009;10(4):281-289 Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632948/>
6. Kreftregisteret. Lungekreft. [Oppdatert: 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
7. Capmatinib for treating lung cancer (non-small-cell, treated, EGFR wild-type, c-Met) (ID1387) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10846). [oppdatert 09. juli 2021; lest 29. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10846/documents>
8. Novartis. Innspill til metodevarsel for legemidler: Capmatinib. Mottatt 6. oktober 2021.
9. Santarpia M, Massafra M, Gebbia V, D'Aquino A, Garipoli C, Altavilla G, Rosell R. [A narrative review of MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations](#). Transl Lung Cancer Res. 2021 Mar;10(3):1536-1556.
10. Capmatinib for treating lung cancer (non-small-cell, treated, EGFR wild-type, c-Met) (ID1387) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10846). [oppdatert 09. juli 2021; lest 29. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10846/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_147 Capmatinib til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med en MET ekson 14 skipping-mutasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen særskilt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, hvis effektiv.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Udekket behandlingsbehov, så dersom effektiv, ja.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke nå.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Immunkjemoterapi som er vanlig praksis for NSCLC-stadium IV
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering foreløpig ikke anbefalt grunnet manglende kunnskapsgrunnlag.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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 lungekreft, mesoteliom og thymom (26.10.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Følgende referanse kan være relevant:
Lee et al JCO Precis Oncol 2021 Aug 25;5:PO.21.00122. doi: 10.1200/PO.21.00122

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2022 NEI ☐

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

Saksnummer 239-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_148 Difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Metoden omfatter et nytt virkestoff. Legemiddelet har MT i USA, men foreløpig ikke i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning for intravenøs administrasjon.
- Det er ikke kjent hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for behandling med difelikefalin.
- Foreligger klinisk dokumentasjon fra to multisenter, blindede, randomiserte, placebokontrollerte studier.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill om usikker på om det er klinisk behov for metoden og at det ikke er behov for å prioritere metodevurdering nå. Opplyser at har flere preparater som kan brukes, i tillegg til lysbehandling.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Innspill om at har ingen erfaring med dette medikamentet, men savner et behandlingstilbud til pasientgruppen, spesielt til pasienter i CKD 4 og CKD 5 hvor aktiv uremibehandling ikke er indisert. Bør prioriteres for metodevurdering da det er få behandlingsmuligheter for kløe for pasienter med kronisk nyresykdom i endestadiet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: V03AX

Virkestoffnavn: Difelikefalin

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløsning for intravenøs
administrasjon

MT-søker/innehaver:
Vifor Fresenius Medical
Care Renal Pharma Ltd (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel

☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Companion diagnostics

☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd: blåresept

☐ Kommune

☐ Annet:

1.6 Fagområde

Hudsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Hurtig metodevurdering (CUA)

☒ Forenklet vurdering

☐ Avvente bestilling

☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator

☒ Sikkerhet relativ til komparator

☒ Kostnader / Ressursbruk

☐ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Etske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kløe i huden (pruritus) er et symptom, det vil si et tegn på en reaksjon i huden, og kan opptre begrenset til et enkelt eller flere områder, men det kan også klø over hele kroppen (2). Kløe er vanlig i forbindelse med alvorlig nyresykdom (uremisk kløe), og kan være svært plagsomt. Mange pasienter med kronisk nyresvikt angir kløen som sitt mest invalidiserende symptom (3).

Hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for behandling med difelikefalin er ikke kjent.

Dagens behandling

Behandlingen av hudkløe skal først og fremst rettes mot tilgrunnliggende sykdom (2). Ved uremisk kløe vil det derfor være viktig å begrense omfang og konsekvenser av nyresvikten. Intensivering av dialyse eller evt. nyretransplantasjon vil ofte fjerne kløen. Fototerapi, lokalbehandling med midler med antiinflammatorisk eller smertelindrende effekt, eller systemisk behandling med gabapentinoider, opioidantagonister eller antiinflammatoriske midler kan være aktuelt (4).

Virkningsmekanisme

Difelikefalin (CR845) is a peripherally restricted, selective kappa opioid receptor agonist that exerts antipruritic effects by means of activation of kappa opioid receptors on peripheral neurons and immune cells. The hydrophilic small-peptide structure restricts passive diffusion across membranes, thereby limiting access to kappa opioid receptors in the central nervous system (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Moderate-to-severe uraemic pruritus in haemodialysis patients (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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to multisenter, blindede, randomiserte, placebokontrollerte studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (n=474)	Difelikefalin 0,5 mcg/kg i.v. after each dialysis session (3 times per week)	Placebo after each dialysis session (3 times per week)	Reduction of itch intensity as assessed by the proportion of patients achieving an improvement from baseline ≥ 3 points with respect to the weekly mean of the daily 24-hour Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (NRS) score at Week 12	Phase 3 CR845-CLIN3103 KALM-2 NCT03636269	Completed March 2021 Results available
Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (n=378)	Difelikefalin 0,5 mcg/kg i.v. after each dialysis session (3 times per week)	Placebo after each dialysis session (3 times per week)	Reduction of itch intensity as assessed by the proportion of patients achieving an improvement from baseline ≥ 3 points with respect to the weekly mean of the daily 24-hour Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (NRS) score at Week 12	Phase 3 CR845-CLIN3102 KALM-1 NCT03422653	Completed March 2020 Results available

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante norske systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarsler identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1,6).

4. Referanser

1. Difelikefalin: Korsuva (US) · Moderate-to-severe uraemic pruritus in haemodialysis patients [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mars 2021; lest 02. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/difelikefalin/>
2. Kløe i huden. Felleskatalogen. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/hudkloe>
3. Nordal EJ, Os I. Uremisk kløe – patogenese og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2007. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/05/oversiktsartikkel/uremisk-kloe-patogenese-og-behandling>
4. Behandling av uremisk kløe. RELIS. 2019. Tilgjengelig fra: https://relis.no/sporsmal_og_svar/5-5890?source=relisdb
5. Fishbane et al. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. N Engl J Med 2020; 382:222-232 DOI: 10.1056/NEJMoa1912770. Tilgjengelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912770>
6. Difelikefalin for pruritus associated with chronic kidney disease. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 11414. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/difelikefalin-for-pruritus-associated-with-chronic-kidney-disease/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.11.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_148 Difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Usikker
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Jeg vet ikke
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Vi har flere preparater som kan brukes, i tillegg til lysbehandling.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingegjerd Sekse	Seksjonsoverlege	Seksjon for nyresjukdommar Haukeland Universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_148: Difelikefalin til behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Avdelingen har ingen erfaring med dette medikamentet, men savner et behandlingstilbud til pasientgruppen, spesielt til pasienter i CKD 4 og CKD 5 hvor aktiv uremibehandling ikke er indisert.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja,
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er få behandlingsmuligheter for kløe for pasienter med kronisk nyresykdom i endestadiet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Manglende kunnskap i avdelingen
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Fuktighetskrem, eurax, antihistaminer, lysbehandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aud-E Stenehem	Avdelingsleder	Nyremedisinsk avdeling OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_148

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer: 240-21

Oppfølging sak ID2021_111 om kontinuerlig glukosemåling

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	01.12.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- ID2021_111 omhandler bruk kontinuerlig glukosemåling til voksne pasienter med diabetes type 1
- Med bakgrunn i opplysninger som er fremkommet i Folkehelseinstituttets forberedende arbeid kan det reises spørsmål ved om det er hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering i tråd med oppdraget. På dette grunnlaget ser Folkehelseinstituttet nytten av å oppdatere Bestillerforum for nye metoder om dette, med tanke på en tilbakemelding om oppdraget skal fortsette som opprinnelig planlagt, endres eller avbestilles.
- Relevante opplysninger omfatter anbefalinger i nasjonal faglig retningslinje for diabetes, praktiske kliniske forhold og metodologiske utfordringer.

Retningslinje og veileder

Helsedirektoratet har utgitt en [nasjonal faglig retningslinje](#) der det heter:

«Personer med diabetes type 1 bør vurderes for bruk av kontinuerlig vevsglukosemåler (continuous glucose monitoring, CGM), både ved mangeinjeksjonsbehandling og pumpebehandling. Dagens anbefalte CGM har god nøyaktighet og er for de fleste lette å bruke...»

Gruppen av pasienter som antas å ha særlig nytte av og behov for CGM er stor og omfatter blant annet gravide, personer som bor alene, utsatte yrkesgrupper og personer som opplever blodsukkersvingninger og hypoglykemier i forbindelse med fysisk aktivitet.

Praktiske forhold

I praksis er det vanskelig å frata pasienter en kontinuerlig glukosemåler når de først har fått den. Beslutningsforum for nye metoder tidligere har vedtatt at barn med diabetes type 1 skal kunne tilbys kontinuerlig glukosemåler, men disse pasientene får fortsette når de blir voksne. Det samme gjelder mange andre pasienter som er tildelt kontinuerlig glukosemåler på 'midlertidig' grunnlag, for eksempel gravide eller personer som bor alene. Basert på dialog med kliniske eksperter er det FHIs forståelse at voksne med diabetes type 1 allerede i stor grad får tilbud om CGM i spesialisthelsetjenesten i Norge. Valg av CGM type synes å tilpasses den enkelte pasients kliniske behov i tråd med prioriteringene gjort i [Nasjonal veileder i endokrinologi](#).

Metodologiske forhold

Folkehelseinstituttet har vurdert å avgrense oppdraget til bare å se på effektdokumentasjon for målere uten å ta hensyn til administrasjonsform for insulinbehandlingen (injeksjon / ulike insulinpumper), men dette er en klinisk lite meningsfull avgrensning. Om man velger å åpne for å sammenligne kombinerte CGM/insulinpumpeløsninger vil man på den andre siden måtte skille mellom systemer som er svært ulike både med tanke på pris, egenskaper, og brukernes preferanser og behov. Arbeidet med en metodevurdering vil også kompliseres av at teknologien videreutvikles raskt. Samlet bidrar dette til at arbeidet med en fullstendig metodevurdering vil bli omfattende og arbeidskrevende, samtidig som den antakelig vil ha begrenset nytte inn i videre prioriteringsprosesser.

Forslag til beslutning

Folkehelseinstituttet ber Bestillerforum for nye metoder om å vurdere behovet for at oppdrag ID2021_111 opprettholdes, endres eller avbestilles:

- Oppdraget opprettholdes, i så tilfelle vil det være nyttig å høre om Bestillerforum mener det vil være tilstrekkelig å belyse effekt av glukosemålere uten å undersøke effekt av kombinerte systemer
- Oppdraget endres, det kan for eksempel være aktuelt å endre oppdraget til en forenklet metodevurdering der hensikten er å belyse kostnader knyttet til kontinuerlige glukosemålinger sammenlignet med SMBG
- Oppdraget knyttet til voksne med diabetes type 1 avbestilles. Bestillerforum for nye metoder bestiller nytt oppdrag dersom det er aktuelt å vurdere innføring for andre pasientkategorier, herunder diabetes type 2.

Saksnummer: 241-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	03.12.2021

ID2021_061 Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsilitt (revurdering) – kartleggingsoversikt fra Folkehelseinstituttet.

Saken gjelder oppdrag [ID2021_061](#) Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsilitt (revurdering).

Følgende oppdrag ble gitt i Bestillerforum 31.05.2021:

En forenklet metodevurdering (kartleggingsoversikt, løp D) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet skal oppsummere anbefalinger fra internasjonale retningslinjer for tonsillektomi ved gjentakende tonsilitt hos barn og voksne, samt evidensgrunnlaget retningslinjene er basert på. Saken tas så tilbake til Bestillerforum for nye metoder

Folkehelseinstituttet har nå levert forenklet metodevurdering – kartleggingsoversikt til oppdraget.

Bestillerforum for nye metoder bes om å drøfte videre prosess.

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Beskrivelse og
kvalitetsvurdering av
retningslinjer for tonsillektomi
ved tilbakevendende tonsillitt

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Beskrivelse og kvalitetsvurdering av retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt: forenklet metodevurdering - kartlegging
English title	Description and quality assessment of guidelines for tonsillectomy in patients with recurrent tonsillitis: mapping review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Annette Vogt Flatby, prosjektleder Line Holtet Evensen Elisabet Hafstad
ISBN	978-82-8406-253-2
Prosjektnummer	ID2021_061
Publikasjonstype	Metodevurdering - kartlegging
Antall sider	34 (45 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum for nye metoder
Emneord(MeSH)	Tonsillitis; Tonsillectomy; Patient Selection; Guidelines as Topic
Sitering	Flatby AV, Evensen LH, Hafstad E. Beskrivelse og kvalitetsvurdering av retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt: forenklet metodevurdering - kartlegging. [Description and quality assessment of guidelines for tonsillectomy in patients with recurrent tonsillitis: mapping review] –2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
KEY MESSAGES	6
FORORD	7
INNLEDNING	9
Beskrivelse av problemet/tematikken	9
Hvorfor det er viktig å utføre denne kartleggingen?	10
Mål og problemstilling	11
METODE	12
Hva inngår i en kartleggingsoversikt?	12
Forskningsspørsmål	12
Inklusjonskriterier	13
Litteratursøk	13
Utvelging av litteratur	14
Uthenting av data	14
Kartlegging av kunnskapsgrunnlaget	14
Vurdering av kvalitet	14
RESULTATER	16
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	16
Beskrivelse av de inkluderte retningslinjene	17
Beskrivelse av kunnskapsgrunnlaget til retningslinjene	23
Kvalitetsvurderinger av inkluderte retningslinjer med AGREE II	25
DISKUSJON	27
Hovedfunn	27
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende, pålitelig og anvendelig?	27
Styrker og svakheter ved kartleggingen	28
Overensstemmelse med norske rutiner	29
Resultatenes betydning for praksis	29
Kunnskapshull	29
KONKLUSJON	31
REFERANSER	32

VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	35
VEDLEGG 2: INNHOLD I AGREE II-VERKTØYET PÅ ORIGINALSPRÅK (ENGELSK)	39
VEDLEGG 3: EKSKLUDERTE STUDIER	40
VEDLEGG 4: BESKRIVELSE AV KVALITETSKRITERIER FOR KUNNSKAPSGRUNNLAG I MITCHELL 20219 PÅ ORIGINALSPRÅK (ENGELSK)	42
VEDLEGG 5: GRADE-KATEGORIER FOR BETYDNING AV PÅLITELIGHETEN TIL EFFEKTESTIMATER	44
VEDLEGG 6: INDIVIDUELL SCORING AV RETNINGSLINJENE VED HJELP AV AGREE II-VERKTØYET	45

Hovedbudskap

Vi utførte en forenklet metodevurdering med kartlegging av retningslinjer med kriterier for tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tilbakevendende tonsillitt (sår hals). Denne typen kunnskapsoppsummering kartlegger og beskriver narrativt eksisterende forskningsgrunnlag på et bestemt temaområde.

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer i Norge for hvilke pasienter som skal tilbys tonsillektomi og dette kan føre til geografiske skjevheter i behandlingstilbudet, samt at pasienter både over- og underbehandles. Vårt oppdrag var å undersøke hvilke retningslinjer som eksisterer internasjonalt samt å vurdere retningslinjenes kvalitet og kunnskapsgrunnlaget disse baserer seg på. Retningslinjenes kvalitet ble vurdert ved hjelp av verktøyet AGREE II. Vi inkluderte retningslinjer på engelsk og skandinavisk språk, publisert i 2010 eller senere som hadde beskrevet metode for utarbeiding av retningslinjen.

- Vi fant fire retningslinjer som møtte våre inklusjonskriterier; én fra Danmark, én fra USA og to fra Tyskland.
- Alle retningslinjene oppgir sykdomshyppighet som et viktig kriterie for å tilby tonsillektomi (minimum 5 til 7 tilfeller siste år).
- Tilfellene skal også helst være dokumentert i journal og ledsaget av minst ett av følgende symptomer: feber, hovne/ømmehals, lymfeknuter, belegg på tonsillene eller påvist gruppe A streptokokker.
- Kvaliteten på den danske og den amerikanske retningslinjen ble vurdert som god.
- Kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene består hovedsakelig av oppsummeringer av effektstudier som sammenligner operasjon med vaktstom venting.
- Anbefalte kriterier for tonsillektomi er i stor grad basert på fageksperters vurderinger.

Tittel:

Beskrivelse og kvalitetsvurdering av retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt: forenklet metodevurdering - kartlegging

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder.

Når ble litteratursøket avsluttet?

August, 2021

Key messages

We performed a rapid mapping review of guidelines with criteria for tonsillectomy (removal of tonsils) in recurrent tonsillitis (sore throat). This type of evidence maps and describes narratively the existing research on a specific topic.

There are no national guidelines in Norway describing indications for tonsillectomy, which may lead to geographical variation in treatment options and both over- and undertreatment of patients. The commission was to investigate which guidelines exist internationally and to assess the quality of the guidelines and the evidence on which they are based. The quality of the guidelines was assessed using the AGREE II tool. We included guidelines written in English and Scandinavian languages, published in 2010 or later that had described the method for developing the guideline.

- We found four guidelines that met our inclusion criteria: one from Denmark, one from the USA and two from Germany.
- All guidelines state disease incidence as an important criterion for offering tonsillectomy (minimum 5 to 7 episodes in the last year).
- The events should also preferably be documented in a medical record and accompanied by at least one of the following symptoms: fever, cervical lymphadenopathy, tonsillar exudate or positive culture for group A beta-haemolytic streptococcus.
- We consider the Danish and the American guidelines to be of good quality.
- The evidence base for the recommendations mainly consists of summaries of effect studies that compare surgery with watchful waiting.
- Guideline criteria for tonsillectomy are largely based on expert recommendations.

Title:

Description and quality assessment of guidelines for tonsillectomy in patients with recurrent tonsillitis: mapping review

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from the Ordering Forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

Updated:

Last search for studies: August, 2021.

Forord

Dette arbeidet er en del av et større prosjekt om revurdering av metoder innen spesialisthelsetjenesten, som ledes av Helse Midt-Norge regionale helseforetak (RHF) på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Hensikten med prosjektet er å teste ut mekanismer for revurdering innenfor systemet Nye metoder, og å vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk. Som et ledd i dette arbeidet ble det i 2019 pekt ut fem piloter som man ønsket vurdert.

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å oppsummere anbefalinger fra internasjonale retningslinjer for tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tilbakevendende tonsillitt (sår hals) hos barn og voksne, samt kunnskapsgrunnlaget retningslinjene er basert på. Kartleggingen er relevant for personer som skal vurdere behov for og eventuelt utarbeide nasjonale retningslinjer for tonsillektomi i Norge, samt behandlere innenfor spesialisthelsetjenesten som vurderer indikasjon for operasjon hos pasienter med tonsillitt.

Område for helsetjenester, FHI, følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

Bidragstydere

Lagleder: Annette Vogt Flatby

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Elisabet Hafstad og Line Holtet Evensen

Takk til kollega Gunn Eva Næss for bistand med fagfellevurdering av søkestrategi.

Oppgitte interessekonflikter

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

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Logg:

Metodevurdering bestilt av Bestillerforum for nye metoder	31.05.2021
Prosjektoppstart ved FHI	16.08.2021
Rapport godkjent ved FHI	16.11.2021
Rapport sendt til oppdragsgiver, Bestillerforum for nye metoder	17.11.2021
Leveransetid fra bestillingsdato	170 dager

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Martin Lerner
avdelingsdirektør

Annette Vogt Flatby
lagleder

Innledning

Beskrivelse av problemet/tematikken

Sår hals skyldes en lokal irritasjon som følge av immunresponsen som igangsettes ved viral (vanligst) eller bakteriell infeksjon i øvre luftveier (halsbetennelse)(1-3). Mandlene (tonsillene) er en del av den lymfatiske svelgring: en slimhinne rik på lymfocytter som beskytter mot infeksjoner (4). Funksjonen til tonsillene er hovedsakelig å danne antistoffer mot patogener, og er mest aktiv i tidlig barndom. Infeksjon i tonsillene (tonsillitt) kan oppstå akutt eller kronisk og er mest vanlig hos barn og unge, blant annet fordi det lymfatiske vevet begynner å skrumpe etter puberteten (5). Tonsillene er utsatt for infeksjoner på grunn av overflaten som er dekket av fordypninger («krypter»), hvor mat og luftbåren smitte kan samle seg (6). Ved tonsillitt vil disse hovne opp og gi problemer og smerter ved svelging. Feber kan også oppstå (2;3;5).

Ved alvorlig, vedvarende og gjentakende halsbetennelse med tonsillitt, kan tonsillektomi benyttes som behandling ved å fjerne tonsillene som årsak til infeksjonene (2;5;7). Man kan imidlertid få halsbetennelse/sår hals selv etter at tonsillene er fjernet, og langtidseffekten av tonsillektomi er usikker (8).

Tonsillektomi er blant de vanligste kirurgiske metodene som utføres på barn og unge (7;9). I Norge utføres det årlig ca. 10 000 operasjoner med fullstendig (tonsillektomi) eller delvis (tonsillotomi) fjerning av tonsiller, hvorav tonsillektomi utgjør 62 % av inngrepene hos personer <12 år, og 93 % hos personer ≥12 år (7;10). Hovedårsakene til fjerning av tonsillene er infeksjon (tonsillitt) og obstruksjon (når størrelsen på tonsillene gir svelge- og pustevansker) (7;9). I 2020 ble 38 % av alle tonsillektomier i norske sykehus utført på grunn av gjentatte tonsillitter, definert som minst tre episoder av akutt tonsillitt de siste 12 månedene (10), 32 % ble utført på grunn av kronisk tonsillitt og 28 % på grunn av obstruksjon. Tonsillektomi utføres med pasienten i full narkose, og pasienten kan vanligvis reise hjem samme dag (11). Operasjonene utføres hovedsakelig ved offentlige sykehus, men også ved private klinikker med offentlig refusjon (ca 1/4 av operasjonene) (7;10). Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) (2) beskriver følgende indikasjoner for å gjennomføre tonsillektomi: Residiverende

tonsillitter 3-4 ganger årlig i >2 år, peritonsillær abscess 1-2 ganger, kronisk eller residiverende streptokokktonsillitt av 1-2 års varighet, mekanisk hindring i >1 år eller episoder med søvnapné >1 år. En veileder for øre-nese-halsfaget skrevet av Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi (12) beskriver indikasjon for tonsillektomi etter minst sju halsbetennelser i løpet av siste året, minst fem halsbetennelser per år i løpet av siste to år eller minst tre halsbetennelser per år siste tre år med referanse til amerikanske retningslinjer.

All kirurgi medfører en risiko for komplikasjoner slik som uønsket reaksjon på anestesi, blødninger, infeksjoner og andre komplikasjoner. Risikoen for blødninger etter tonsillektomi er større hos voksne enn hos barn, og risikoen for re-innleggelse på grunn av postoperativ blødning er større hos menn enn hos kvinner (10). Ifølge Tonsilleregisterets årsrapport fra 2020 (10) ble 10 % av voksne og 4 % av barn som hadde gjennomgått tonsillektomi re-innlagt på grunn av blødninger. Risiko for komplikasjoner påvirkes også av andre underliggende tilstander og personer med deformitet i gane og svelg, blødertendenser eller pågående, lokale infeksjoner bør som hovedregel ikke gjennomgå tonsillektomi (9). Selv om det sjeldent oppstår alvorlige komplikasjoner i forbindelse med inngrepet, har det vært rapportert funksjonsnedsettende skader og dødsfall i forbindelse med tonsillektomi hos barn og voksne (13).

Hvorfor det er viktig å utføre denne kartleggingen?

Hensikten med revurderingsprosjektene er å vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk, bl.a. grunnet manglende forskningsbasert dokumentasjon om effekt, eller fordi det er utviklet bedre og tryggere metoder. NEL (2) beskriver et sett med indikasjoner for tonsillektomi som er tilgjengelig for betalende abonnenter, men til tross for at det årlig gjennomføres om lag 10 000 inngrep av typen tonsillektomi eller tonsillotomi i Norge (7), foreligger det ikke nasjonale, kliniske retningslinjer for hvem som bør gjennomgå inngrepet på norske sykehus. Manglende nasjonale retningslinjer med kriterier for hvem som skal behandles operativt kan føre til både over- og underbehandling av pasienter. Det kan også medføre geografiske forskjeller i behandlingstilbud dersom de ulike institusjonene har sine individuelle rutiner.

En kartlegging kan gi et overblikk over hvilke retningslinjer som allerede er utarbeidet av andre land og spesialistgrupper og hvilke anbefalinger som gis. Sammen med en vurdering av kunnskapsgrunnlaget som disse retningslinjene er basert på, kan denne kartleggingen veilede videre arbeid inklusive eventuell utvikling av nasjonale retningslinjer for bruk i Norge.

Mål og problemstilling

Målet med kunnskapsoppsummeringen er å identifisere eksisterende, internasjonale, kunnskapsbaserte retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt, samt å avdekke eventuelle kunnskapshull av betydning for videre arbeid innenfor dette feltet.

Metode

Vi utførte en systematisk kartlegging over retningslinjer med kriterier for bruk av tonsillektomi i behandling av tonsillitt. Vi inkluderte kun retningslinjer der metode for arbeid med kunnskapsgrunnlaget var beskrevet. Kvaliteten på retningslinjene ble så vurdert ved bruk av verktøyet AGREE II (14). Oppsummeringen er et uavhengig arbeid av forskergruppen ved FHI.

Hva inngår i en kartlegging?

En kartleggingsoversikt (engelsk: scoping review) er en type kunnskapsoppsummering som kartlegger og narrativt beskriver eksisterende litteratur- eller forskningsgrunnlag på et bestemt temaområde. En slik oversikt er utarbeidet på en vitenskapelig, systematisk og transparent måte, og det skal være mulig for andre å etterprøve og kritisere metoder, resultater og konklusjoner. Kartleggingsoversikter kan også ha som mål å belyse komplekse konsepter, avgjøre om det er hensiktsmessig å utføre en metodevurdering eller en systematisk oversikt om et avgrenset spørsmål (f.eks. effekt) og avdekke forskningshull (15). En kartlegging (engelsk: mapping review) er en forenklet kartleggingsoversikt som innebærer at noen steg i arbeidsprosessen gjøres enklere eller utføres av færre personer.

Med en kartleggingsoversikt identifiserer, kartlegger og presenterer forskerne beskrivende informasjon om de inkluderte publikasjonene. En kartleggingsoversikt er ikke egnet til å gi klart svar på for eksempel spørsmål om effekt av et tiltak eller erfaringer med et tiltak, men gir i stedet et overblikk over forskningen som fins. Diskusjon av resultatene og implikasjoner for praksis er følgelig noe begrenset i en kartleggingsoversikt (16). Denne kartleggingen omfatter kun retningslinjer, ikke kliniske studier. Det forenklete formatet innebærer at vi beskriver retningslinjene og deres kunnskapsgrunnlag på et overordnet nivå og har kun inkludert retningslinjer på språk som arbeidsgruppen behersker: engelsk eller skandinavisk. Vi har ikke konsultert fageksperter og den endelige rapporten har ikke blitt fagfellevurdert.

Forskningsspørsmål

Hvilke kriterier foreligger internasjonalt i offisielle retningslinjer for bruk av tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt? Er disse retningslinjene av høy metodologisk kvalitet? Hva er kunnskapsgrunnlaget for disse retningslinjene?

Inklusjonskriterier

Vi inkluderte retningslinjer; nasjonale, regionale eller utarbeidet av spesialistgrupper, som omhandlet kliniske indikasjoner/kriterier for å gjennomføre tonsillektomi på pasienter i alle aldre med tilbakevendende tonsillitt. Retningslinjene måtte være publisert i 2010 eller senere og skrevet på engelsk eller skandinaviske. Vi ekskluderte lokale retningslinjer gjeldende for én enkelt institusjon, retningslinjer som manglet beskrivelse av metode, omtaler av andre retningslinjer og retningslinjer som kun beskrev kriterier for å dekke kostnadene av tonsillektomi.

Litteratursøk

En bibliotekar (EH) planla, gjennomførte og dokumenterte i samarbeid med laget i august 2021 et litteratursøk etter retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt. En annen bibliotekar (GEN) fagfellevurderte planen før gjennomføring.

Retningslinjer publiseres enten som tidsskriftsartikler eller som rapporter direkte fra utgiver. Vi søkte derfor i bibliografiske databaser (Epistemonikos (Epistemonikos Foundation), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Scopus (Elsevier)), retningslinjespesifikke databaser (Guideline-International-Network (EBSCO); Trip (Trip Database Ltd.)), Bielefeld Academic Search Engine (Universität Bielefeld), Google, og direkte på relevante myndigheters/organisasjoners nettsteder (se liste i søkedokumentasjon i vedlegg 1).

Søkene i de bibliografiske databasene besto av termer (fra kontrollert vokabular i kilder som har dette) og ord i tittel, sammendrag og eventuelt forfatters nøkkelord for tonsillektomi og tonsillitt. I Epistemonikos (Epistemonikos Foundation), Scopus (Elsevier) og Bielefeld Academic Search Engine (Universität Bielefeld), var strategien strukturert slik - ((tonsillitis OR tonsillectomy) AND guideline) - mens søket i MEDLINE (Ovid) og Embase (Ovid) hadde en annen, mer snever oppbygging - (tonsillitis AND tonsillectomy AND guideline). I Ovid-databasene brukte vi CADTHs filter for retningslinjer (guidelines), som vi justerte til Scopus (Elsevier) og Epistemonikos (Epistemonikos Foundation). Googlesøket besto av ord for tonsillektomi AND retningslinjer. Vi avgrenset ikke søket geografisk eller språklig, men tidsmessig hentet vi bare inn publikasjoner fra perioden fra 2010 fram til søkedato, august 2021.

I øvrige kilder brukte vi hovedsakelig enkeltord (hver for seg) eller gjennomgang av alle titler i relevant emnekategori (se søkedokumentasjon i vedlegg 1). Bibliotekaren (EH) gjennomgikk trefflistene og la inn mulig aktuelle referanser manuelt i referansehåndteringsverktøyet EndNote (17).

Vi samlet søketreffene fra alle kilder i EndNote, og fjernet dubletter ved en kombinasjon av halvautomatisert og manuell gjennomgang. Deretter eksporterte vi de unike referansene til screeningverktøyet Covidence (18).

Komplette søkestrategier i samtlige kilder er vedlagt rapporten (vedlegg 1).

Utvelging av litteratur

To prosjektmedarbeidere (AVF og LHE) gjorde uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Retningslinjene som vi var enige om var relevante bestilte vi i fulltekst. De samme to prosjektmedarbeiderne gjorde deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt retningslinjene skulle inkluderes. Uenighet om vurderingene av tittel/sammendrag og fulltekster løste vi ved diskusjon eller ved å trekke inn en tredje prosjektmedarbeider (EH). Vi brukte det elektroniske verktøyet Covidence (18) i utvelgelsesprosessen.

Uthenting av data

Én medarbeider (AVF) hentet ut data fra de inkluderte retningslinjene og en annen (LHE) kontrollerte dataene opp mot publikasjonene. Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte retningslinjene: Forfatter/organisasjon, publikasjonsår, dato for siste litteratursøk, land, pasientgruppe retningslinjen gjelder for, målgruppen som skal benytte retningslinjen, kriterier for tonsillektomi og kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene. Ved uenighet trakk vi inn en tredje prosjektmedarbeider (EH) for å bidra til enighet.

Kartlegging av kunnskapsgrunnlaget

Informasjonen vi hentet ut fra publikasjonene analyserte vi deskriptivt og presenterte i tabeller og tekst. Vi sammenfattet informasjon om retningslinjene og deres sentrale budskap narrativt, vurderte kunnskapsgrunnlaget anbefalingene var basert på, samt beskrev fellestrekk, og i noen tilfeller kontraster, på tvers av retningslinjene der det var mulig. Vi vurderte også kvaliteten på de inkluderte retningslinjene ved bruk av AGREE II (14), som er et verktøy for å vurdere retningslinjers metodologiske styrke og transparens i utarbeidelsen.

Vurdering av kvalitet

Kvaliteten på de inkluderte retningslinjene ble vurdert ved hjelp av verktøyet AGREE II (14;19) som består av 23 punkter i form av påstander innenfor seks domener. Se Tabell 1 for beskrivelse av disse, spørsmålene på originalspråket finnes i vedlegg 2. Hvert punkt scores av minimum to personer uavhengig av hverandre på en skala fra 1 til 7 der 7 er helt enig og 1 er helt uenig. I denne kartleggingen ble alle retningslinjene scoret av lagleder (AVF) og én annen lagmedarbeider (LHE eller EH). I tillegg til de 23 punktene gjøres to generelle vurderinger av retningslinjen for helhetsvurdering (score 1 til 7 der 7 er best) og hvorvidt man ville anbefalt retningslinjen (ja/ ja, med modifikasjoner/ nei). Den siste vurderingen presenteres ikke i denne rapporten da det ikke er vårt mandat å komme med anbefalinger. Det skal ikke tilstrebes å oppnå konsensus ved

bruk av AGREE II, hver individuelle score inngår i utregningen. Resultatet presenteres som prosent av maksimal mulig poengscore per domene som følger:

$$\frac{\text{oppnådd score} - \text{laveste mulige score}}{\text{høyeste mulige score} - \text{laveste mulige score}}$$

I denne kartleggingen vurderer vi domene 3 som spesielt viktig da dette omhandler hvor grundig og transparent arbeidet med kunnskapsgrunnlaget har vært.

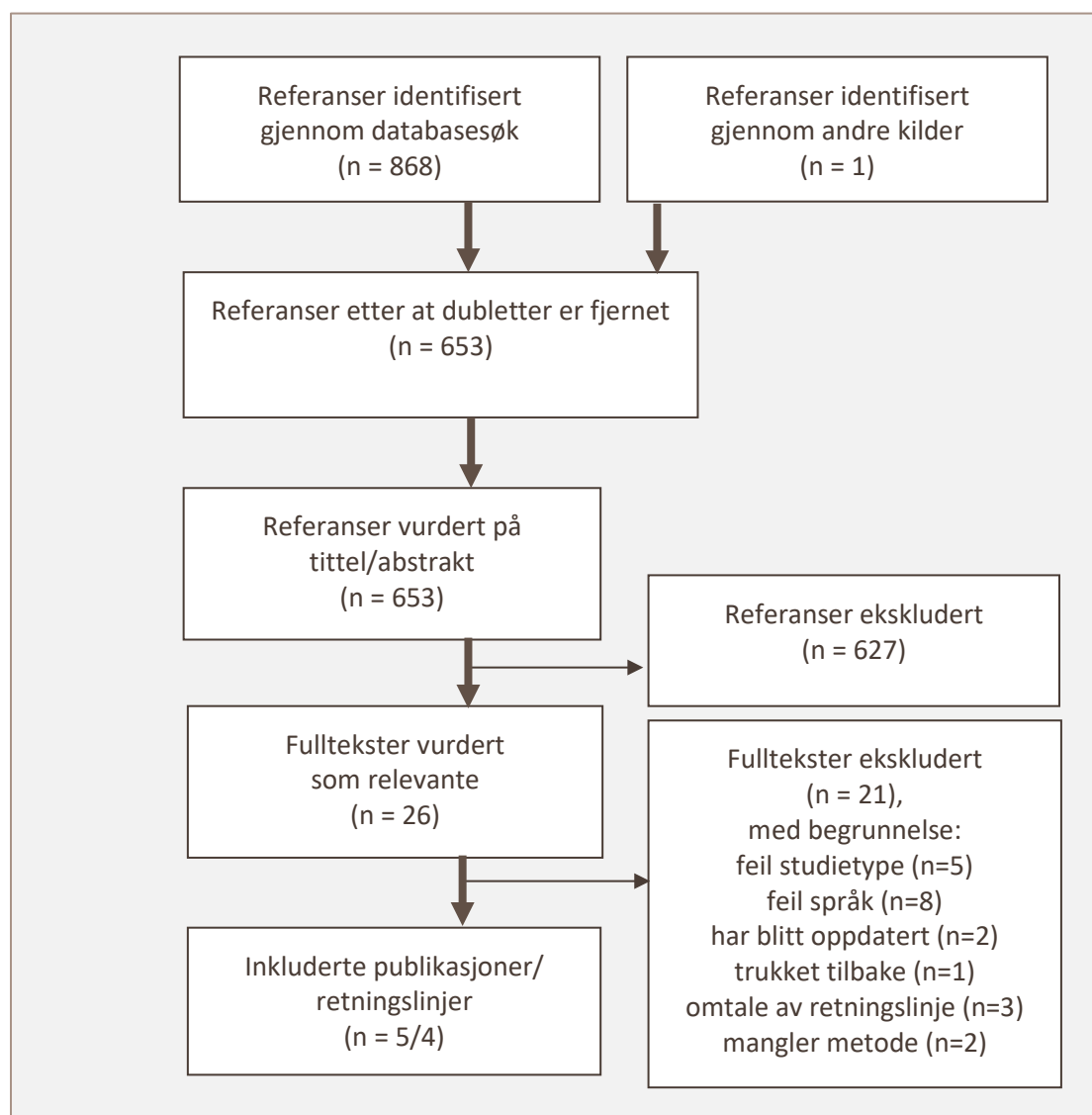
Tabell 1: Domener og punkter i AGREE II-verktøyet

Domene	Punkt	Påstand
1: Avgrensning og formål	1	Det overordnede målet/målene med retningslinjen er beskrevet
	2	Helsespørsmålet/spørsmålene som dekkes i retningslinjen er spesifikt beskrevet
	3	Populasjonen (pasienter, publikum, osv.) som retningslinjen er ment å hjelpe er spesifikt beskrevet
2: Involvering av interessegrupper	4	Retningslinjegruppen inkluderer personer fra alle relevante yrkesgrupper
	5	Det er innhentet synspunkter og preferanser fra målgruppen (pasienter, publikum, osv.)
	6	Det er klart definert hvem retningslinjen skal brukes av
3: Stringens/ systematikk i utvikling av retningslinjen	7	Systematiske metoder ble brukt for å søke etter kunnskapsgrunnlag
	8	Kriteriene for utvelgelse av kunnskap/studier er tydelig beskrevet
	9	Styrker og svakheter ved kunnskapsgrunnlaget er tydelig beskrevet
	10	Metode for å formulere anbefalinger er tydelig beskrevet
	11	Helsemessige fordeler og ulemper samt risiko er vurdert under formulering av anbefalingene
	12	Det er en tydelig kobling mellom anbefalingene og det underliggende kunnskapsgrunnlaget
	13	Retningslinjen er gjennomgått av eksterne eksperter før publisering
4: Tydelighet i presentasjonen	14	En plan for oppdatering av retningslinjen er beskrevet
	15	Anbefalingene er spesifikke og uten tvetydelighet
	16	De ulike valgene ved håndtering av tilstanden er tydelig presentert
5: Anvendelighet	17	De viktigste anbefalingene er lett tilgjengelige
	18	Retningslinjen beskriver fasilitatorer (tilretteleggere) og hindringer for bruk
	19	Retningslinjen gir råd om og eller verktøy for hvordan anbefalingene kan settes ut i praksis
	20	De eventuelle ressursene som kreves for å følge anbefalingene er vurdert
	21	Retningslinjen presenterer kriterier som kan brukes ved evaluering eller overvåkning av anbefalingene
6: Redaksjonell uavhengighet	22	Den eller de som har finansiert retningslinjen har ikke påvirket innholdet i retningslinjen
	23	Retningslinjegruppens medlemmers eventuelle interessekonflikter er kartlagt og adressert

Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøkene ga 868 treff før fjerning av dubletter (Figur 1), én referanse ble lagt til manuelt etter Google-søk. Etter fjerning av dubletter hadde vi 653 referanser som ble vurdert. Av disse ekskluderte vi 627 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi fikk tak i og vurderte 26 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 21, blant annet identifiserte søket retningslinjer skrevet på tysk, nederlandsk og finsk (vedlegg 3). Vi inkluderte fire retningslinjer fordelt på fem publikasjoner (20-24).



Figur 1: Flytdiagram over utvelgelse av studier

Beskrivelse av de inkluderte retningslinjene

Vi inkluderte fire unike retningslinjer i denne oversikten, beskrevet i fem publikasjoner (20-24) fra tre land; Tyskland, USA og Danmark (Tabell 2). Windfuhr og kollegaer står bak to publikasjoner der kriterier for å utføre tonsillektomi omtales i den ene (23) mens enkelte detaljer rundt arbeidet med retningslinjen er beskrevet utfyllende i den andre (24).

Tre av retningslinjene fokuserer på retningslinjer for tonsillektomi (21-23) og det er i stor grad disse som vil bli omtalt videre. Den siste er en retningslinje for behandling av sår hals der kriterier for tonsillektomi omtales i én av anbefalingene (20). Sistnevnte vurderes derfor ikke som særlig relevant for denne oversikten, men den inkluderes da den oppfyller minimumskriteriene.

Forfatterne bruker forskjellige begreper for å beskrive sykdomsbildet i retningslinjene. Vi bruker begrepet *tonsillitt* når vi omtaler sykdomstilstanden i denne kartleggingen, men de inkluderte retningslinjene benytter også begrepene *sår hals* (20) og *halsbetennelse* (throat infection) (21), som er litt videre begreper, i tillegg til tonsillitt (20;22;23).

I tillegg til å beskrive anbefalte kriterier for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt, kommer de inkluderte retningslinjene også med anbefalinger for medikamentell behandling, operasjonstekniske aspekter, pre- og postoperativ behandling og tonsillektomi ved andre indikasjoner enn tonsillitt. I denne rapporten gjengir vi kun de anbefalingene som omhandler kriterier for å behandle gjentakende sår hals/halsbetennelse/tonsillitt med tonsillektomi.

Tabell 2: Beskrivelse av de inkluderte retningslinjene (N=4)

Forfattere	Organisasjon, land	Pasientgruppe	Målgruppe	Dato litteratursøk
Krüger 2021 (20)	DEGAM, Tyskland	*Pasienter 3 år og eldre med tilbakevendende akutt tonsillitt	Klinikere i primærhelsetjenesten, barneleger og øre-nese-hals-spesialister	November 2017
Mitchell 2019 (21)	AAO-HNSF, USA	Barn i alderen 1 til 18 år til vurdering for tonsillektomi	Alle klinikere som har kontakt med barn som kan være kandidater for tonsillektomi	Januar 2017 – februar 2017
Sundhedsstyrelsen 2016 (22)	Sundhedsstyrelsen, Danmark	Pasienter i alle aldre der tonsillektomi vurderes eller planlegges utført	Personer innen helsevesenet som henviser til eller utfører tonsillektomi i primær-	Juni 2014

			eller sekundær- helsetjenesten	
Windfuhr 2016 (24;25)	Uklart, Tyskland	Pasienter med tonsillitt uten un- derliggende im- munologiske syk- dommer, hoved- sakelig barn og ungdom	Alle klinikere som har kontakt med pasienter med tonsillitt	Juli 2014 – desember 2014

DEGAM= Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. AAO-HNSF= American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation.

*Retningslinjen omfatter alle pasienter med sår hals, vi har imidlertid kun sett på anbefalingene i forhold til tonsillektomi.

Krüger 2021: *Clinical Practice Guideline: Sore Throat*. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Tyskland.

AGREE II helhetsvurdering: 33 %

Denne retningslinjen omhandler hovedsakelig ikke-kirurgisk behandling av sår hals, men inneholder et avsnitt om vurdering av tonsillektomi ved tilbakevendende akutt tonsillitt. Retningslinjen på originalspråket (tysk) er mer omfattende, men i tråd med våre inklusjonskriterier har vi kun vurdert den engelske publikasjonen i denne oversikten. Anbefalingene støtter seg på én oversiktsartikkel med samme førsteforfatter som den andre tyske retningslinjen (23) og anbefalingene er i all hovedsak like i de to tyske retningslinjene, men litt forenklet fremstilt av Krüger og kollegaer. Om det er gjort noen selvstendig kvalitetsvurdering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingen i retningslinjen til Krüger og kollegaer fremkommer dette ikke av den engelske publikasjonen.

Målgruppe: Klinikere i primærhelsetjenesten, barneleger og øre-nese-hals-spesialister

Tabell 3. Sentrale budskap fra retningslinjen til Krüger og kollegaer

Sentrale budskap	Anbefalingens grad
Ved vurdering av kirurgisk behandling bør episodene med sår hals i kombinasjon med følgende symptomer vurderes: • Forhøyet temperatur >38,3°C (oralt) eller • Belegg på tonsillene eller • Nye tilfeller av smertefulle, hovne halslymfekjertler eller • Påvist streptokokkbakterier Fra en hyppighet på 6 eller flere episoder med sår hals i løpet av de siste 12 måneder er tonsillektomi eller tonsillotomi et alternativ. Gjelder for pasienter 3 år og eldre.	På bakgrunn av kunnskapsgrunnlagets varierende kvalitet er denne anbefalingen konsensusbasert.

Mitchell 2019: Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update).

American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF), USA.

AGREE II helhetsvurdering: 83 %

Dette er en oppdatering av en tidligere retningslinje som ble publisert i 2011 som kun gjelder for barn i alderen 1 til 18 år. Anbefalingene er gradert som følger:

Sterk anbefaling: når fordelene tydelig overgår ulempene ved tiltaket og kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget er vurdert som høy (grad A eller B, se vedlegg 4 for kvalitetskriterier for kunnskapsgrunnlag).

Anbefaling: når fordelene ved tiltaket overgår ulempene, men kunnskapsgrunnlaget er vurdert noe svakere enn for en sterk anbefaling (grad B eller C).

Alternativ: innebærer enten at kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget er lav (D) eller at studier av høy kvalitet (A eller B) viser liten fordel av ett tiltak versus et annet.

Målgruppe: Alle klinikere som har kontakt med barn som kan være kandidater for tonsillektomi.

Tabell 4. Sentrale budskap fra retningslinjen til Mitchell og kollegaer

Sentrale budskap	Anbefalingens grad
Klinikere kan anbefale tonsillektomi for tilbakevendende halsbetennelse med en hyppighet på minst 7 episoder det siste året, minst 5 episoder per år de siste to år eller minst 3 episoder per år de siste tre år med dokumentasjon i medisinsk journal for hver episode. I tillegg skal pasienten ved hver episode med sår hals ha minst én av følgende symptomer: feber (temperatur $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), hovne halslymfeknuter (cervical adenopathy), belegg på tonsillene (tonsillar exudate) eller positiv test for gruppe A streptokokker (GAS)	Alternativ
Klinikere bør anbefale vaktstom venting (watchful waiting) for tilbakevendende halsbetennelse dersom det har vært <7 episoder det siste året, <5 episoder per år de siste 2 år eller 3 episoder per år de siste 3 år	Sterk anbefaling
Klinikere bør vurdere barn med tilbakevendende halsbetennelser som ikke oppfyller kravene til tonsillektomi for faktorer som likevel kan tale til fordel for operasjon. Slike faktorer kan være, men er ikke begrenset til, antibiotikaallergi eller -intoleranse, PFAPA (periodisk feber-syndrom) eller >1 tidligere peritonsillær abscess (halsbyll).	Anbefaling

Sundhedsstyrelsen 2016: National klinisk retningslinje for fjernelse af mandler (tonsillektomi). Sundhedsstyrelsen, Danmark.

AGREE II helhetsvurdering: 75 %

Denne retningslinjen tar for seg alle aldersgrupper. Forfatterne av retningslinjen stiller spørsmål ved om indikasjonen for tonsillektomi hos pasienter med tilbakevendende akutt tonsillitt bør følge Paradise-kriteriene fra 1984 eller de såkalte «utbredte danske kriteriene». De danske kriteriene for tonsillektomi er: tilbakevendende akutt tonsillitt definert som minst 5 tilfeller på 1 år eller minst 3 tilfeller per år i to år. Paradise-kriteriene er beskrevet lenger ned i kapittelet *Beskrivelse av kunnskapsgrunnlaget til retningslinjene*.

Anbefalingene er gradert som følger:

Sterk anbefaling for ↑↑: når de samlede fordelene er klart større enn ulempene.

Svak/betinget anbefaling for ↑: når fordelene er større enn ulempene eller det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget ikke kan utelukke en vesentlig fordel ved intervensjonen samtidig som at skadevirkningene er få eller fraværende. Brukes også når det vurderes at pasienters preferanser varierer.

Svak/betinget anbefaling mot ↓: når ulempene er større enn fordelene, men hvor denne ikke er underbygget av et sterkt kunnskapsgrunnlag eller det foreligger sterkt kunnskapsgrunnlag for fordeler og ulemper, men det er vanskelig å avgjøre balansen mellom disse. Brukes også når det vurderes at pasienters preferanser varierer.

Sterk anbefaling mot ↓↓: når kunnskapsgrunnlag av høy kvalitet viser at samlede ulemper er klart større enn fordeler eller når gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget viser at intervensjonen med stor sikkerhet er nytteløs.

God praksis √: Bygger på faglig konsensus mellom medlemmene i arbeidsgruppen. Anvendes når det ikke foreligger relevant kunnskapsgrunnlag.

Tilliten til kunnskapsgrunnlaget er vurdert ved hjelp av GRADE, se vedlegg 5 for beskrivelse av de ulike nivåene.

Målgruppe: Personer innen helsevesenet som henviser til eller utfører tonsillektomi i primær- eller spesialisthelsetjenesten.

Tabell 5. Sentrale budskap fra retningslinjen til Sundhedsstyrelsen

Sentrale budskap	Anbefalingens grad
Tilby tonsillektomi kun etter nøye vurdering til barn under 15 år med tilbakevendende akutt tonsillitt da det er beskjedent gunstig effekt av tonsillektomi sammenlignet med ingen operasjon (⊕⊕○○, lav tillit til kunnskapsgrunnlaget).	↓
Vurder å tilby tonsillektomi til unge og voksne (≥15 år) med tilbakevendende akutt tonsillitt da det har en mulig gunstig effekt (⊕⊕○○, lav tillit til kunnskapsgrunnlaget).	↑

Det er god praksis at pasienter med tilbakevendende akutt tonsillitt som minimum oppfyller utbredte nasjonale kriterier* som indikasjon for tonsillektomi tilbys operasjon.	✓

*Utbredte nasjonale (danske) kriterier innebærer: tilbakevendende akutt tonsillitt definert som minst 5 tilfeller på ett år eller minst 3 tilfeller per år i to år.

Windfuhr 2016: *Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management.* [organisasjon ukjent], Tyskland.

AGREE II helhetsvurdering: 50 %

Retningslinjene fra Windfuhr og kollegaer vedrørende tonsillitt gjelder for barn og voksne og er fordelt på to publikasjoner. Den første omhandler diagnostikk og ikke-kirurgisk behandling (24) og den andre (23), som er mest sentral her, fokuserer på kirurgisk behandling. Retningslinjen beskriver i del I et graderingssystem for anbefalingene i følgende kategorier:

«Er (ikke) anbefalt», «Kan (ikke) anbefales», «Kan vurderes» og «Ikke nødvendig».

Disse kategoriene nevnes imidlertid ikke i forbindelse med anbefalinger om tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt og det er derfor ingen informasjon i kolonnen for «anbefalingens grad» i Tabell 6. Kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget for tonsillektomi beskrives som moderat for barn og lav for voksne. Konklusjoner vedrørende effekten av tonsillektomi på antall episoder med sår hals per år gjelder kun de første 12 månedene hos barn og de første 5-6 månedene hos voksne. Det oppgis videre at på grunn av stor variasjon i datamaterialet kan det ikke trekkes sikre konklusjoner om effekten av tonsillektomi hos voksne.

Målgruppe: Alle klinikere som har kontakt med pasienter med tonsillitt.

Tabell 6. Sentrale budskap fra retningslinjen til Windfuhr og kollegaer

Sentrale budskap	Anbefalingens grad
Tonsillektomi er IKKE et alternativ dersom pasienten har hatt <3 episoder med sår hals i løpet av de siste 12 månedene.	-
Tonsillektomi er et MULIG alternativ dersom pasienten har hatt 3-5 episoder med sår hals i løpet av de siste 12 månedene dersom flere episoder oppstår i løpet av påfølgende 6 måneder og totalt 6 episoder oppstår totalt.	-
Tonsillektomi ER et alternativ dersom pasienten har hatt ≥6 episoder med sår hals i løpet av de siste 12 månedene.	-
Tydelig etterfølgelse av indikasjonen for operasjon må forsikres og avhenger ikke av alder.	-
Effekten av tonsillektomi på livskvalitet vurderes som positiv, men mer forskning med standardiserte utfallsmål behøves, spesielt for barn.	-

I tabell 7 har vi samlet de anbefalte kriteriene for tonsillektomi fra de inkluderte retningslinjene.

Tabell 7: Retningslinjenes kriterier for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt

Krüger 2021	Ved vurdering av kirurgisk behandling bør episodene med sår hals i kombinasjon med følgende symptomer vurderes: • Forhøyet temperatur >38,3°C (oralt) eller • Belegg på tonsillene eller • Nye tilfeller av smertefulle, hovne halslymfekjertler eller • Påvist streptokokkbakterier Fra en hyppighet på 6 eller flere episoder med sår hals i løpet av de siste 12 måneder er tonsillektomi eller tonsillotomi et alternativ.
Mitchell 2019	«Paradise-kriteriene»: Hyppighet: minimum 7 episoder av halsbetennelse i løpet av det siste året eller minimum 5 episoder per år de siste to år eller minimum 3 episoder per år de siste tre årene. Kliniske funn: hver episode med halsbetennelse ledsaget av minst ett av følgende funn; temperatur målt oralt $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, halslymfeknuter som er forstørret (>2cm) og/eller ømme, belegg på tonsillene eller påvist forekomst av gruppe A streptokokker (GAS). Behandling: ved påvist eller mistenkt streptokokkinfeksjon skal konvensjonell antibiotikabehandling ha vært forsøkt. Dokumentasjon: hver episode og ledsagende kliniske funn skal være dokumentert i medisinsk journal.
Sundheds- styrelsen 2016	«Utbredte danske kriterier»: Tilbakevendende akutt tonsillitt definert som minst 5 tilfeller på ett år eller minst 3 tilfeller per år i to år. Andre forhold som taler for operasjon er behov for gjentatte antibiotikabehandlinger, kort tid mellom episodene med tonsillitt (<1 mnd), langvarige episoder (>10-14 dager), påvirker trivsel og/eller utvikling (barn) og gjentatte sykemeldinger fra skole/jobb.
Windfuhr 2016	Basert på antall episoder med sår hals i løpet av siste 12 mnd. <3, Tonsillektomi er IKKE et alternativ. 3-5, Tonsillektomi er et MULIG alternativ dersom flere episoder oppstår ila. påfølgende 6 mnd. og totalt 6 episoder oppstår totalt. ≥ 6, Tonsillektomi ER et alternativ for behandling. En episode skal være medisinsk diagnostisert med belegg på tonsillene og behandlet med antibiotika etter indikasjoner i retningslinjen om ikke-kirurgisk behandling (24).

Beskrivelse av kunnskapsgrunnlaget til retningslinjene

Samtlige retningslinjer har dokumentert systematiske litteratursøk og beskriver i noe varierende grad hvilken litteratur deres anbefalinger støtter seg på. I tillegg til publisert forskning har erfaringer fra fageksperter blitt vektlagt i flere av anbefalingene. I oversikten under (Tabell 8) beskrives de publikasjonene som de ulike retningslinjene trekker frem i sin gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget som deres anbefalinger er basert på.

Tabell 8. Oversikt over systematiske oversikter og sentrale primærstudier som retningslinjene baserer seg på.

	Krüger 2021	Mitchell 2019	Sundheds- styrelsen 2016	Windfuhr 2016
Oversiktsartikler				
Andreou 2013 (25)				x
Barraclough 2014 (26)				x
Burton 2014 (27)		x	x	x
Francis 2017 (28)		x		
Morad 2017 (8)		x		
Windfuhr 2016 (29)/(30)	x			
Primærstudier				
Paradise 1978 (31)		x		
Paradise 1984 (32)		x	x	x
Paradise 2002 (33)		x	x	x

Oversiktsartikler:

I avsnittet som omtaler tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt i retningslinjen fra Krüger og kollegaer (20) refereres det kun til én oversiktsartikkel på tysk skrevet av **Windfuhr 2016 (29)** som også er førsteforfatter av den andre tyske retningslinjen (23). Oversiktsartikkelen er tilgjengelig på engelsk (30). Denne artikkelen oppsummerer systematiske oversiktsartikler, metaanalyser og retningslinjer som omhandler indikasjoner for tonsillektomi publisert etter 1983. Artikkelen er publisert samme år som retningslinjen (23) og kan derfor antas å være utarbeidet i tilknytning til denne.

Tre (21-23) av fire retningslinjer henviser til **Burton 2014 (27)** som er en systematisk oversiktsartikkel publisert av Cochrane i 2014. Denne tar for seg effekt og sikkerhet tilknyttet tonsillektomi sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling av tilbakevendende eller kronisk tonsillitt hos barn og voksne. For barn ble kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget vurdert som moderat og for voksne ble den vurdert som lav. Denne oversiktsartikkelen beskriver ikke kriterier for å gjennomføre tonsillektomi, men konkluderer at barn med mer alvorlige symptomer eller hyppigere episoder kan ha større effekt av

tonsillektomi det første påfølgende året enn barn med mindre alvorlige plager. Oppfølgingsdata utover 1 år for barn er mangelfullt. For voksne ser det ut til at tonsillektomi kan medføre færre dager med sår hals de første 6 månedene, men kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget er for lav til å trekke konklusjoner.

Mitchell og kollegaer refererer også til to systematiske oversikter (8;28) fra 2017 der flere av medforfatterne er med på begge publikasjonene.

Francis og kollegaer (28), har i et omfattende arbeid med bredt fokus gjennomgått kunnskapsgrunnlaget for tonsillektomi hos barn med obstruktiv søvnapné eller tilbakevendende halsbetennelser. De konkluderte at kunnskapsgrunnlaget er moderat for at barn med tilbakevendende halsbetennelse kan oppleve færre episoder med halsbetennelse etter tonsillektomi og det er svakt kunnskapsgrunnlag for at tonsillektomi vil medføre redusert bruk av helsetjenester relatert til halsbetennelser og mindre fravær fra skole/jobb.

Morad og kollegaer (8) så på kognitive, adferdsmessige, helsemessige og søvnrelaterte utfall av tonsillektomi versus vaksom venting hos barn med tilbakevendende halsbetennelser. Konklusjonene var de samme som i Francis og kollegaer, i tillegg beskriver Morad og kollegaer ingen forskjell i antall streptokokk-infeksjoner på lang sikt mellom tonsillektomi og vaksom venting (svakt kunnskapsgrunnlag) og ingen forskjell i livskvalitet (svakt kunnskapsgrunnlag).

I tillegg til Burton 2014 (27) trekkes to andre systematiske oversiktsartikler (25;26) frem i retningslinjen til Windfuhr og kollegaer. **Andreou og kollegaer (25)** vurderte hvorvidt tonsillektomi forbedrer livskvalitet hos voksne med kronisk eller tilbakevendende tonsillitt. Selv om de rapporterer begrensninger i kvalitet på de inkluderte studiene, konkluderer de at tonsillektomi antageligvis fører til langvarige forbedringer i voksne pasienters generelle livskvalitet. Videre skriver de at pasienter med flere kroniske sykdommer sannsynligvis opplever mindre forbedring mens unge pasienter og de med mer alvorlige symptomer knyttet til tonsillitt sannsynligvis opplever større forbedring. **Barracough & Anari (26)** sin oversiktsartikkel beskriver narrativt indikasjoner, utfall og effekt av tonsillektomi hos barn med tilbakevendende sår hals. De beskriver reduksjon i antall episoder med sår hals hos barn som er alvorlig plaget, moderat reduksjon hos de med moderate symptomer og ingen reduksjon hos de med milde symptomer. Tonsillektomi vurderes ikke som kostnadseffektivt hos barn med moderate eller milde symptomer og tonsillektomi har liten effekt på livskvalitet i de inkluderte studiene. Likevel er foreldre i stor grad fornøyde med effekten av tonsillektomi og et stort antall barn som var randomisert til kontrollgrupper, fikk gjennomført operasjon. De fant ingen studier der barna selv hadde vurdert effekten av operasjon på sine preoperative plager.

Primærstudier:

Paradise og kollegaer (31) publiserte i 1978 en studie der de fulgte barn med tilbakevendende halsbetennelse og så på viktigheten av å dokumentere sykdomsepisodene i medisinsk journal. Forskergruppen fulgte i ett år 65 barn i alderen 2-16 år som hadde rapportert et antall tonsillittepisoder som oppfylte Paradise-kriteriene, men hvor episodene ikke var klinisk dokumentert. Etter ett års observasjon, fylte elleve av barna både de kliniske og hyppighetskriteriene for tonsillektomi. Resterende 54 barn ble fulgt

ett år til, og ytterligere ett barn kvalifiserte for tonsillektomi på grunn av tilbakevendende tonsillitt.

Studien til **Paradise et al. (32)** fra 1984 er opphavet til de såkalte «Paradise-kriteriene» som det refereres til i tre av fire retningslinjer. I denne artikkelen som så på effekten av tonsillektomi for tilbakevendende halsbetennelse hos vesentlig plagede barn, ble disse kriteriene brukt for inklusjon i studien for å sikre at studiedeltakerne hadde tilstrekkelig alvorlige symptomer:

Hyppighet: minimum syv episoder av halsbetennelse i løpet av det siste året eller minimum fem episoder per år de siste to år eller minimum tre episoder per år de siste tre årene.

Kliniske funn: hver episode med halsbetennelse ledsaget av minst ett av følgende funn; temperatur målt oralt $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, halslymfeknuter som er forstørret ($>2\text{cm}$) og/eller ømme, belegg på tonsillene eller påvist forekomst av gruppe A streptokokker (GAS).

Behandling: ved påvist eller mistenkt streptokokkinfeksjon skal konvensjonell antibiotikabehandling ha vært forsøkt.

Dokumentasjon: hver episode og ledsagende kliniske funn skal være dokumentert i medisinsk journal.

Paradise og kollegaer gjennomførte en ny studie i 2002 **(33)** der de så på effekten av tonsillektomi og adenotonsillektomi for tilbakevendende halsbetennelse hos barn med moderate plager. Her var inklusjonskriteriene mindre strenge enn i forrige studie. I korte trekk innebar de nye kriteriene at hyppigheten på episodene med halsbetennelse kunne være litt lavere eller at øvrige symptomer var midlere eller at grad av dokumentasjon av episodene var lavere. Deres konklusjon var at effekten av tonsillektomi hos denne pasientgruppen var såpass beskjedne at det ikke rettferdiggjorde risikoen som følger med operasjon og at disse mindre strenge kriteriene ikke var strenge nok.

Kvalitetsvurderinger av inkluderte retningslinjer med AGREE II

Kvaliteten på inkluderte retningslinjer ble vurdert ved hjelp av verktøyet AGREE II (14;19). Resultatene av våre vurderinger er presentert i Tabell 9 og Figurer i vedlegg 6 viser individuelle vurderinger per punkt i vurderingsverktøyet.

Retningslinjen av Krüger og kollegaer er opprinnelig skrevet på tysk mens en kortfattet versjon er publisert på engelsk (20). Den omfatter hovedsakelig behandling av sår hals, men omtaler kriterier for tonsillektomi i én av sine anbefalinger. Vi har vurdert den engelske versjonen med fokus på anbefalingen som omhandler tonsillektomi. Vår vurdering er derfor ikke overførbart til den originale retningslinjen på tysk.

Tabell 9: Kvalitetsvurdering av inkluderte retningslinjer med AGREE II. Utrekningene er gjort på bakgrunn av uavhengige vurderinger foretatt av to prosjektmedarbeidere.

Domene	Krüger 2021	Mitchell 2019	Sundhedsstyrelsen 2016	Windfuhr 2016
1: Avgrensning og formål	67 %	86 %	94 %	83 %
2: Involvering av interessegrupper	36 %	75 %	83 %	36 %
3: Stringens/ systematikk i utvikling av retningslinjen	43 %	67 %	75 %	53 %
4: Tydelighet i presentasjonen	50 %	97 %	78 %	92 %
5: Anvendelighet	10 %	56 %	38 %	8 %
6: Redaksjonell uavhengighet	58 %	83 %	38 %	13 %
Overordnet vurdering	33 %	83 %	75 %	50 %

Retningslinjene av Mitchell og kollegaer og Sundhedsstyrelsen scorer best i vår kvalitetsvurdering. Spesielt innenfor domenene «2: Involvering av interessegrupper», «3: Stringens/ systematikk i utvikling av retningslinjen» og «5: Anvendelighet» skiller disse to retningslinjene seg positivt ut sammenlignet med de tyske retningslinjene. Vi har på forhånd vurdert domene 3 som spesielt viktig da dette omhandler hvor grundig og transparent arbeidet med kunnskapsgrunnlaget har vært. I tillegg til score per påstand og en helhetsvurdering, etterspør AGREE II hvorvidt man vil anbefale retningslinjen eller ikke. Siden det ikke er vårt mandat å komme med anbefalinger har vi ikke tatt med dette punktet i vår vurdering.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant fire retningslinjer fordelt på fem publikasjoner fra Tyskland (barn og voksne)(20;23;24), USA (kun barn)(21) og Danmark (barn og voksne)(22) som møtte våre kriterier. Retningslinjene var publisert mellom 2016 og 2021 og støttet seg hovedsakelig på systematiske oversikter fra 2013 til 2017. En Cochrane-oversikt fra 2014 (27) trekkes frem som sentral i samtlige retningslinjer med unntak av Krüger 2021 (20) som kun har et kort avsnitt om tonsillektomi. Både den amerikanske (21) og de tyske (20;23;24) retningslinjene baserer sine anbefalinger på de såkalte «Paradise-kriteriene» publisert i 1984 (32) for å kvalifisere til tonsillektomi mens den danske (22) anbefaler «utbredte danske kriterier» fremfor Paradise-kriteriene. Felles for disse kriteriene er et krav til hyppighet av episoder med halsbetennelse i løpet av de foregående årene. Paradise-kriteriene krever også at episodene med sår hals er journalført og ledsages av ett eller flere spesifikke symptomer.

Kvaliteten på de inkluderte retningslinjene, vurdert med AGREE II-verktøyet, var varierende. Den amerikanske (21) og den danske (22) retningslinjen kom best ut med overordnet score på henholdsvis 83 % og 75 %.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende, pålitelig og anvendelig?

Vi vurderte retningslinjene fra USA (21) og Danmark (22) til å være av høy kvalitet på de fleste punkter med hensyn til hvordan anbefalingene er utarbeidet og vi anser dem derfor som pålitelige. I denne kartleggingen vurderte vi domene 3 «Stringens/ systematikk i utvikling av retningslinjen» i AGREE II-verktøyet som spesielt viktig siden dette omhandler hvor grundig og transparent arbeidet med kunnskapsgrunnlaget har vært. Her scorer retningslinjene fra USA (21), Danmark (22) og de to fra Tyskland skrevet av Windfuhr og kollegaer (23;24) og Krüger og kollegaer (20) henholdsvis 67 %, 75 %, 53 % og 43 %. Det finnes ingen offisielle grenseverdier for lav, middels og høy score i dette verktøyet, men AGREE II-manualen foreslår en grense på 70 % for å skille ut gode retningslinjer innenfor et domene man vurderer som spesielt viktig (14).

Kunnskapsgrunnlaget ser ut til å være noe mangelfullt med hensyn til hvilke kriterier som bør foreligge for å tilby tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt. De systematiske oversiktene det henvises til i retningslinjene fokuserer hovedsakelig på effekten

av tonsillektomi sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling i form av vaksom venting. Retningslinjenes anbefalinger om kriterier for å tilby tonsillektomi er derfor i stor grad basert på fageksperters vurderinger av hvilke tilfeller der nytten av tonsillektomi overgår risikoen og kostnaden som følger med operasjon. Dette beskrives blant annet i den danske retningslinjen (22) som «God praksis» der det ikke er funnet dokumentasjon, men anbefalingen isteden bygger på konsensus blant medlemmene i arbeidsgruppen. Denne typen anbefaling er da svakere enn de som er basert på vitenskapelig dokumentasjon.

Når det gjelder anvendelighet som ble vurdert i domene 5 var det de samme to retningslinjene (21;22) som scoret best i vår AGREE II-vurdering, men begge har begrensninger i forhold til kriterier for å evaluere konsekvenser av anbefalingene og den danske retningslinjen beskriver ingen vurdering av hvilke ressurser som kreves for å følge anbefalingene. Sistnevnte er vurderinger som ikke er direkte overførbare til norske forhold og som uansett må gjøres basert på lokale forutsetninger og nåværende praksis.

Anbefalingene i den amerikanske og den danske retningslinjen vurderes som forståelige og enkle å finne for leseren. Den amerikanske retningslinjen (21) gjelder dog kun for barn og kan derfor ikke anvendes til vurdering av pasienter over 18 år. Begge disse retningslinjene er publisert på forfatterens originalspråk. Den tyske retningslinjen skrevet av Krüger og kollegaer (20) er publisert i sin helhet på tysk (34), men vi har kun vurdert den engelske sammenfatningen som er mindre omfangsrik enn den på originalspråket.

Styrker og svakheter ved kartleggingen

Denne kartleggingen er basert på et systematisk, fagfellevurdert søk etter retningslinjer publisert fra 2010 frem til august 2021. Vi har gjort parvise uavhengige vurderinger av retningslinjenes relevans i forhold til inklusjonskriteriene. Vi kan ikke garantere, men anser det som sannsynlig at vi har identifisert det som finnes av retningslinjer skrevet på engelsk eller skandinavisk språk innenfor perioden for vårt søk. Siden retningslinjer ofte skrives på språket som brukes der den er utarbeidet, så er avgrensingen til engelsk og skandinavisk språk en viktig svakhet ved denne kartleggingen. Det er sannsynlig at det finnes relevante retningslinjer på andre språk enn det som er inkludert i denne kartleggingen.

En styrke ved denne kartleggingen er parvise uavhengige vurderinger av kvaliteten av de inkluderte retningslinjene ved bruk av AGREE II-verktøyet. Da denne kartleggingen er et forenklet produkt, er det imidlertid gjort noen metodiske forenklinger. Dette innebærer blant annet at rapporten ikke er kvalitetssikret gjennom fagfellevurdering eller involvering av kliniske fageksperters.

Samtlige retningslinjer som er inkludert i denne kartleggingen har litteratursøk av eldre dato, og den meste oppdaterte (20) søkte etter relevant litteratur publisert før

november 2017. Det er mulig at det er publisert relevante primærstudier eller forskningsoppsummeringer etter denne dato, som ikke inngår i kunnskapsgrunnlaget i de inkluderte retningslinjene. Det er også mulig at anbefalingene eller styrken på anbefalingene i retningslinjene ville vært annerledes dersom eventuelt nylig publiserte primærstudier eller oppsummeringer var inkludert i kunnskapsgrunnlaget.

Overensstemmelse med norske rutiner

Som beskrevet i innledningen foreligger det ikke nasjonale retningslinjer i Norge for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt, men NEL (2) beskriver *residiverende tonsillitter 3-4 ganger årlig i >2 år* som indikasjon for tonsillektomi. Ved kronisk eller tilbakevendende streptokokktonsillitt, mekanisk hindring eller episoder med søvnapné kan indikasjon for tonsillektomi foreligge etter 1 år. Samtlige retningslinjer som vi har vurdert i denne kartleggingen gir rom for tonsillektomi i løpet av det første året med plager dersom episodene oppstår hyppig nok og er ledsaget av eventuelle tilleggssymptomer (Paradise-kriteriene). Kravet til 3-4 episoder årlig i >2 år samsvarer til dels med de danske retningslinjene som anbefaler minst 5 episoder siste år eller minst 3 per år siste 2 år (22). Paradise-kriteriene som de øvrige retningslinjene baserer seg på er imidlertid litt strengere da det kreves minst 7 episoder det siste året, minst 5 per år de siste 2 år eller minst 3 per år de siste 3 år i tillegg til minst ett tilleggssymptom (32).

Resultatenes betydning for praksis

Tonsilleregisteret rapporterte at 4 % av barn og 10 % av voksne som fikk utført tonsillektomi i 2020 ble reinnlagt på grunn av postoperative blødninger (10). Dette er en relativt høy komplikasjonsrate som taler for å vurdere indikasjon for operasjon nøye. Denne kartleggingen gir en oversikt over retningslinjer på engelsk og skandinavisk språk som beskriver kriterier for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt. Oversikten over anbefalte kriterier og kunnskapsgrunnlaget som retningslinjene er basert på kan benyttes som støtte i videre arbeid innenfor dette feltet i Norge. Det er likevel verdt å bemerke at selv om det er noe samsvar mellom de ulike retningslinjene, baseres anbefalingene i stor grad på fageksperters skjønn og ikke et solid vitenskapelig dokumentasjonsgrunnlag.

Kunnskapshull

En av hensiktene med denne oversikten var å vurdere kunnskapsgrunnlaget for retningslinjer for tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt. Selv om det finnes studier som vurderer effekten av tonsillektomi sammenlignet med vaktson venting, ser det ut til å være lite forskning på hvilke kriterier som bør foreligge som indikasjon for tonsillektomi. Vi har kun sett på kunnskapsgrunnlaget som retningslinjene selv presenterer, derfor kan vi ikke med sikkerhet si at det ikke finnes ytterligere forskning på området.

Registerstudier som ser på symptomreduksjon etter tonsillektomi med ulike indikasjoner, kan bidra til å gi et klarere bilde av hvilke kriterier som bør ligge til grunn for å anbefale operasjon. Det krever imidlertid høy grad av spesifisitet i registreringen av indikasjon for operasjon. I det norske tonsilleregisteret registreres for eksempel hovedindikasjon «gjentatte tonsillitter» dersom pasienten har hatt minst 3 episoder av akutt tonsillitt årlig de siste 3 år (10), men spesifikt antall eller ledsagende symptomer er ikke spesifisert.

Konklusjon

Vi inkluderte fire retningslinjer utarbeidet i Danmark, USA og Tyskland i denne kartleggingen. Kvaliteten på den amerikanske og den danske retningslinjen ble vurdert som god, de to tyske retningslinjene ble scoret lavere i vår AGREE II-vurdering. Hovedindikasjonen for å gjennomføre tonsillektomi ved tilbakevendende tonsillitt var antall episoder med sår hals som varierer fra minimum fem til minimum sju innenfor det siste året eller noe færre episoder årlig de siste to og tre årene. Minimum ett ledsagende symptom som feber, hovne og/eller smertefulle halslymfeknuter, belegg på tonsillene eller påvist gruppe A streptokokkbakterier beskrives også. Sykdomsepisodene bør være dokumentert i medisinsk journal. Et sett med kriterier omtalt som «Paradise-kriteriene» er sentrale i samtlige retningslinjer, men den danske retningslinjen anbefaler å følge «utbredte danske kriterier» isteden som er litt mindre strenge.

Kunnskapsgrunnlaget som retningslinjene baserer seg på består hovedsakelig av oppsummeringer av effektstudier av tonsillektomi sammenlignet med vaksom venting. Retningslinjenes anbefalinger om kriterier for å tilby tonsillektomi er derfor i stor grad basert på fageksperters vurderinger.

Referanser

1. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect 2012;18:1-28.
2. Løge I. Tonsillitt, akutt. NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok [database (krever lisens)]. Tiller: Norsk Helseinformatikk [oppdatert 19.02.2021; lest 25.10.2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/svelget-midtre-del/tonsillitt-akutt>
3. Winther F. Luftveisinfeksjoner [nettdokument]. Oslo: Store medisinske leksikon [oppdatert 16.12.2020; lest 16.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/luftveisinfeksjoner>
4. Holck P. Waldeyers ring [nettdokument]. Oslo: Store medisinske leksikon [oppdatert 13.04.2021; lest 13.08.2021]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/Waldeyers_ring
5. Winther F. Tonsillitt [nettdokument]. Oslo: Store medisinske leksikon [oppdatert 28.04.2020; lest 14.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tonsillitt>
6. Holck P. Mandlene [nettdokument]. Oslo: Store medisinske leksikon [oppdatert 11.10.2020; lest 13.08.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/mandlene>.
7. Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret [nettdokument] Tromsø: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre [lest 13.08.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/ore-nese-hals/norsk-kvalitetsregister-ore-nese-hals-tonsilleregisteret>
8. Morad A, Sathe NA, Francis DO, McPheeters ML, Chinnadurai S. Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review. Pediatrics 2017;139(2).
9. Paradise J, Wald E. Tonsillectomy and/or adenoidectomy in children: Indications and contraindications. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 18.03.2021; lest 14.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-and-or-adenoidectomy-in-children-indications-and-contraindications>
10. Wennberg S, Amundsen MF, Blindheimsvik M, Bugten V, Nasjonalt sekretariat for Tonsilleregisteret. Årsrapport 2020: Med plan for forbedringstiltak. Tromsø: Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-06/Tonsilleregisteret%20%C3%85rsrapport%202020.pdf>
11. Winther F. Tonsillektomi [nettdokument]. Oslo: Store medisinske leksikon [oppdatert 22.04.2020; lest 13.08.2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tonsillektomi>
12. Sørli G, Berre F, Bachmann-Harildstad G, Aune T, Bratt M, Ellingsen T, et al. Tonsillitt/Tonsillehypertrofi [nettdokument]. I: Veileder for øre-nese-halsfaget: Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening->

- [for-otorhinolaryngologi-hode-og-halskirurgi/veileder-for-ore-nese-halsfaget/pediatrisk-otorhinolaryngologi/tonsillitttonsillehypertrofi/](https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/tilsyn/varsel_enhet/Alvorlige_bloedninger_hos_to_barn_etter_adenotonsillektomi2017.pdf)
13. Statens helsetilsyn. Tilsynsrapport etter alvorlig hendelse: Alvorlige blødninger hos to barn etter adenotonsillektomi (fjerning av mandler). Oslo: Statens helsetilsyn; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.helsetilsynet.no/globalassets/opplastinger/tilsyn/varsel_enhet/Alvorlige_bloedninger_hos_to_barn_etter_adenotonsillektomi2017.pdf
 14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-E42.
 15. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. International journal of social research methodology 2005;8(1):19-32.
 16. Peters MDJ GC, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). I: Aromataris E, Munn Z (Editors) JBI Manual for Evidence Synthesis [JBI [lest]. Tilgjengelig fra: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/IBIMES-20-12>
 17. The EndNote Team. EndNote. 20 utg. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
 18. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Tilgjengelig fra: www.covidence.org.
 19. AGREE Next Steps Consortium (2017). The AGREE II Instrument Tilgjengelig fra: <http://www.agreetrust.org>.
 20. Kruger K, Topfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH, Guideline g. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. Dtsch 2021;118:188-94.
 21. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). Otolaryngol Head Neck Surg 2019;160(1_suppl):S1-s42.
 22. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for fjernelse af mandler (tonsillektomi). København: Sundhedsstyrelsen; 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/NKR-Fjernelse-af-mandler-tonsillektomi>
 23. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016;273(4):989-1009.
 24. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016;273(4):973-87.
 25. Andreou N, Hadjisymeou S, Panesar J. Does tonsillectomy improve quality of life in adults? A systematic literature review. The Journal of Laryngology & Otology 2013;127(4):332-8.
 26. Barraclough J, Anari S. Tonsillectomy for recurrent sore throats in children: indications, outcomes, and efficacy. Otolaryngology--Head and Neck Surgery 2014;150(5):722-9.
 27. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(11):CD001802.
 28. Francis DO, Chinnadurai S, Sathe NA, Morad A, Jordan AK, Krishnaswami S, et al. Tonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing or recurrent throat infection in children. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. Comparative Effectiveness Review No. 183. Tilgjengelig fra: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/tonsillectomy/research-2017>
 29. Windfuhr J. Evidenz basierte Indikationen der Tonsillektomie. Laryngo-Rhino-Otologie 2016;95(S 01):S38-S87.
 30. Windfuhr JP. Indications for tonsillectomy stratified by the level of evidence. GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery 2016;15:Doc09.

31. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Karantonis G, Smith IH, Saez CA, et al. History of recurrent sore throat as an indication for tonsillectomy: predictive limitations of histories that are undocumented. N Engl J Med 1978;298(8):409-13.
32. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. N Engl J Med 1984;310(11):674-83.
33. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. Pediatrics 2002;110(1):7-15.
34. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Halsschmerzen. Ulm: DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien 2020. AWMF-Register-Nr. 053-010, DEGAM-Leitlinie Nr. 14. Tilgjengelig fra: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-010.html>
35. Strings Attached: CADTH's Database Search Filters [nettdokument]. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [oppdatert ; lest 23. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.cadth.ca/strings-attached-cadths-database-search-filters>

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad
Fagfellelvurdering: Gunn Eva Næss

Kilde/database	Antall treff til EndNote
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	108
Embase (Ovid)	404
MEDLINE (Ovid)	278
Scopus (Elsevier)	29
Bielefeld Academic Search Engine (Universität Bielefeld)	35
Kildelisten fra Bibliotek for helseforvaltningen (Folkehelseinstituttet) (gjennomgått av bibliotekar)	14
Google*	1
Totalt før dublettkontroll	869
Totalt til screening	653

* 57 treff gjennomgått av bibliotekar, herav ti også av lagleder. En referanse lagt til manuelt i EndNote.

Epistemonikos (Epistemonikos foundation)

Advanced search – Title/Abstract

Publication year: 2010-2022

Søkedato: 27.08.2021

(((nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR "pharynx infection" OR "pharynx infections" OR "throat infection" OR "throat infections" OR "sore throat" OR tonsillitis OR tonsillopharyngitis OR adenotonsilectomy* OR adenotonsillectomy* OR tonsilectomy* OR tonsillectomy* OR tonsilotomy* OR tonsillotomy*) AND ("best practice" OR consensus OR guideline* OR pathway* OR standards OR statement*))	Broad synthesis: 13 Structured summary: 1 Systematic review: 94
[oppbygging: ((tonsillitis OR tonsillectomy) AND guideline)]	

Embase (Ovid) 1974 to 2021 August 26

1	(((exp Tonsillitis/ OR exp Pharyngitis/ OR (nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR ((pharynx OR throat) ADJ3 infection*) OR rhinopharyngitis OR sore throat OR tonsillitis OR tonsillopharyngitis).ti, bt, ot, ab, kw) AND (exp Tonsillectomy/ OR su.fs OR (adenotonsil?ectomy* OR tonsil?ectomy* OR tonsil?otomy*).ti, bt, ot, ab, kw)) OR (nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR ((pharynx OR throat) adj3 infection*) OR rhinopharyngitis OR sore throat OR tonsillitis OR tonsillo-	884

	pharyngitis OR adenotonsil?ectom* OR tonsil?ectom* OR tonsil?otom*).ti,bt.) AND (clinical pathway/ OR exp clinical protocol/ OR consensus/ OR exp practice guideline/ OR (position statement* OR policy statement* OR practice parameter* OR best practice*).ti,ab,kw. OR (standards OR guideline OR guidelines).ti,kw. OR ((practice OR treatment* OR clinical) adj guideline*).ab. OR (CPG OR CPGs).ti. OR consensus*.ti,kw. OR consensus*.ab. /freq=2 OR ((critical OR clinical OR practice) adj2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*).ti,ab,kw. OR recommendat*.ti,kw. OR (care adj2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)).ti,ab,kw. OR (algorithm* adj2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)).ti,ab,kw. OR (algorithm* adj2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*).ti,ab,kw))	
	[oppbygging: (tonsillitis AND tonsillectomy AND guideline)]	
2	limit 1 to (embase status and yr="2010 -Current")	404

Brukt CADTHs filter for retningslinjer (Guidelines — OVID Medline, Embase, PsycINFO). Delt opp og tilpasset søkefelt (kw/kf) etter database og lagt til følgende emneord: Critical Pathways (MEDLINE), Clinical Protocols (MEDLINE), Consensus Development (Embase) (35).

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 26, 2021

1	(((((Tonsillitis/ OR Pharyngitis/ OR (nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR ((pharynx OR throat) ADJ3 infection*) OR rhinopharyngitis OR sore throat OR tonsillitis OR tonsillopharyngitis).ti,bt,ot,ab,kf) AND (Tonsillectomy/ OR su.fs OR (adenotonsil?ectom* OR tonsil?ectom* OR tonsil?otom*).ti,bt,ot,ab,kf)) OR (nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR ((pharynx OR throat) adj3 infection*) OR rhinopharyngitis OR sore throat OR tonsillitis OR tonsillopharyngitis OR adenotonsil?ectom* OR tonsil?ectom* OR tonsil?otom*).ti,bt.) AND (Critical Pathways/ OR exp Clinical Protocols/ OR Consensus/-OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Consensus Development Conferences as Topic/ OR Critical Pathways/ OR exp Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/ OR Health Planning Guidelines/ OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH).pt. OR (position statement* OR policy statement* OR practice parameter* OR best practice*).ti,ab,kf. OR (standards OR guideline OR guidelines).ti,kf. OR ((practice OR treatment* OR clinical) adj guideline*).ab. OR (CPG OR CPGs).ti. OR consensus*.ti,kf. OR consensus*.ab. /freq=2 OR ((critical OR clinical OR practice) adj2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*).ti,ab,kf. OR recommendat*.ti,kf. OR (care adj2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)).ti,ab,kf. OR (algorithm* adj2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)).ti,ab,kf. OR (algorithm* adj2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*).ti,ab,kf.))	443
	[oppbygging: (tonsillitis AND tonsillectomy AND guideline)]	
2	limit 1 to yr="2010 -Current"	278

Scopus (Elsevier)

((TITLE-ABS-KEY(nasopharyngitis OR pharyngitis OR pharyngotonsil* OR ((pharynx OR throat) W/2 infection*) OR rhinopharyngitis OR "sore throat" OR tonsillitis OR tonsillopharyngitis) OR TITLE-ABS-KEY(adenotonsillectom* OR adenotonsillectom* OR tonsillectom* OR tonsillectom* OR tonsilotom* OR tonsillotom*)) AND (TI-	29

TLE("best practice" OR consensus OR guideline* OR pathway* OR standards OR statement*) OR KEY("best practice" OR consensus OR guideline* OR pathway* OR standards OR statement*) AND PUBYEAR AFT 2009 AND NOT INDEX(medline) AND NOT INDEX(embase))	
[oppbygging: ((tonsillitis OR tonsillectomy) AND guideline)]	

Bielefeld Academic Search Engine (BASE)

Advanced search – Entire Document – Additional word forms:

(pharyngitis "sore throat" "throat infection" tonsillitis adenotonsillectomy tonsillectomy tonsillectomy) AND ("best practice" consensus guideline pathway standards statement)

Year: 2010 TO 2022

Document types: Report; Book; Book Parts

Antall søketreff: 35

[Kildelisten til Bibliotek for helseforvaltningen: Retningslinjer](#)

Søkeperiode: 11.-13. august 2021

TRIP+	(Ett ord om gangen via PICO i søkefeltene hhv. Population og Intervention)
G-I-N	tonsillectomy
NICE Evidence search	(tonsillitis OR pharyngitis OR "sore throat" OR "throat infection" OR tonsillectomy OR adenotonsillectomy) Filtrert på Evidence type: Guidance
CMA INFOBASE	Conditions: Tonsillitis; Pharyngitis; Respiratory Tract Infections Specialty: Otolaryngology
NICE	Gjennomgang av titler under Conditions and diseases > Ear, nose and throat conditions
Guideline central	Gjennomgang av titler under Otolaryngology; + Search > Disease: Tonsillitis; Pharyngitis; Sore throat; Throat infection
SIGN	Gjennomgang av titler under Topic: Ear Nose and Throat
Ministry of health - New Zealand	Ett ord om gangen – avgrenset til publikasjonstype Guides and standards
Canadian Task Force on Preventive Health Care	Ikke søkt / ikke tematisk relevant
BIBSYS Oria	Søk1: (tonsillektomi OR "fjerning av mandlene" OR tonsilleoperasjon*) AND (retningslinje* OR guideline*) Søk2: (tonsillitt OR halsbetennelse* OR faryngitt OR mandler OR mandlene) AND (tonsillektomi OR fjerning OR kirurgi* OR tonsilleoperasjon*) Søk3: Tittel/Emne: (tonsillectom* OR adenotonsillectom* OR "tonsil surgery") AND Tittel/Emne: guideline*
Socialstyrelsen	Gjennomgang av listen med Nationella riktlinjer
Regionala cancercentrum i samverkan (kreft)	Ikke søkt / ikke tematisk relevant
Center for Kliniske Retningslinjer	Fane Kliniske retningslinjer, ett ord om gangen i søkeboks
Sundhedsstyrelsen	Dekket av Center for Kliniske Retningslinjer ovenfor
Helsebibliotekets retningslinjedatabase	Gjennomgang av kategoriene Øre-nese-hals, Infeksjon og Barn og unge med emne kategorier Infeksjon og Øre, nese, hals
Best Practice	Fulgt referanser fra artikkel "Tonsillitis"

UpToDate	Fulgt referanser fra artiklene "Tonsillectomy in adults: Indications", "Tonsillectomy and/or adenoidectomy in children: Indications and contraindications" og "Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis in adults and children"
WHO bibliotekdata-log / WHO Iris / WHO oversikt over retningslinjer	Advanced search – Gjennomgang av referanser fra søk på hhv Subject (MeSH) Tonsillectomy; Tonsillitis; Pharyngitis

Google

Søkestreng:

allintitle: tonsillectomy|tonsillectomies|tonsillotomy|tonsillotomies|adenotonsillectomy|adenotonsillectomies "best practice"|consensus| guideline|guidelines|pathway|pathways|standards|statement

Egendefinert datoområde: 1. jan. 2010 – 30. aug. 2021

Antall søketreff: 57

Slettet informasjonskapsler i nettleser (Chrome) før søk. Treffliste lagret som .pdf-filer.

Vedlegg 2: Innhold i AGREE II-verktøyet på originalspråk (engelsk)

Domain	Item	Content
1: Scope and purpose	1	The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described
	2	The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described
	3	The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described
2: Stakeholder involvement	4	The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups
	5	The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought
	6	The target users of the guideline are clearly defined
3: Rigour of development	7	Systematic methods were used to search for evidence
	8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
	9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
	10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
	11	The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations
	12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence
	13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
4: Clarity of presentation	14	A procedure for updating the guideline is provided
	15	The recommendations are specific and unambiguous
	16	The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.
5: Applicability	17	Key recommendations are easily identifiable.
	18	The guideline describes facilitators and barriers to its application.
	19	The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.
	20	The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.
6: Editorial independence	21	The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.
	22	The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.
	23	Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Vedlegg 3: Ekskluderte studier

Studie	Eksklusjonsårsak
(DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2020) Halsschmerzen. Ulm DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien 2020.	Språk
de Jongh, E., & Opstelten, W. (2015). Revision of the Dutch College of General Practitioners practice guideline 'Acute sore throat'. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde, 159, A9456-A9456.	Språk
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. 2015;():[Bonn] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2015	Språk
Dios Teigell, S. D. (2020). Relación entre la obstrucción de la vía aérea, apnea del sueño, déficit de atención e hiperactividad y la oclusión dentaria en la población escolar.	Språk
Faryngotonsillit (halsfluss): God medicinsk praksis-rekommendation;(30. august 2021): Helsingfors Finska Läkarföreningen Duodecim	Språk
Jäckel, M. C. (2016). The new guideline "Treatment of Inflammatory Diseases of the Palatine Tonsils-Tonsillitis": Impact in clinics and surgeries. HNO, 64(9), 667-670.	Språk
Odeurs, P; Matthys, J; De Meyere, M; Peremans, L; Van Royen, Paul (2017). Acute sore throat: Update 2017. EBMPPracticeNet	Språk
Toepfner, N., Windfuhr, J., & Berner, R. (2016). Therapie der rezidivierenden akuten Tonsillitis. Monatsschrift Kinderheilkunde, 164(5), 378-385.	Språk
Bellussi, L. M., Marchisio, P., Materia, E., & Passàli, F. M. (2011). Clinical guideline on adenotonsillectomy: the Italian experience.	Studietype

Recent Advances in Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways, 72, 142-145.	
Cars, O., Mölstad, S., Norman, C., Ternhag, A., André, M., & Erntell, M. (2012). National recommendations for the treatment of pharyngotonsillitis are valid. <i>Lakartidningen</i> , 109(3), 108-109.	Studietype
Chaidas, K., & Winterborn, C. (2021). Oxford Guidelines for adult day-case tonsillectomy. <i>Journal of Perioperative Practice</i> , 17504589211031067.	Studietype
Greater Manchester EUR Policy Statement on: Tonsillectomy. Manchester NHS in Greater Manchester 2019.	Studietype
Matthys, J., & De Meyere, M. (2011). Pharyngitis Guidelines. <i>Clinical therapeutics</i> , 33(7), 990-991.	Studietype
Baugh, R. F., Archer, S. M., Mitchell, R. B., Rosenfeld, R. M., Amin, R., Burns, J. J., ... & Patel, M. M. (2011). Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. <i>Otolaryngology-head and neck surgery</i> , 144(1_suppl), S1-S30.	Har blitt oppdatert
Randel, A. (2011). AAO-HNS guidelines for tonsillectomy in children and adolescents. <i>American family physician</i> , 84(5), 566-573.	Har blitt oppdatert
Ramos, S. D., Mukerji, S., & Pine, H. S. (2013). Tonsillectomy and adenoidectomy. <i>Pediatric Clinics of North America</i> , 60(4), 793-807.	Mangler metode
Tonsillitt/Tonsillehypertrofi. Veileder for øre-nese-halsfaget 2018;():1-3. Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi 2018.	Mangler metode
Lescanne, E., Chiron, B., Constant, I., Couloigner, V., Fauroux, B., Hassani, Y., ... & for Anaesthesia, F. S. (2012). Pediatric tonsillectomy: clinical practice guidelines. <i>European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases</i> , 129(5), 264-271.	Omtale av retningslinje
Mitchell, R. B., Archer, S. M., Ishman, S. L., Rosenfeld, R. M., Coles, S., Finestone, S. A., ... & Nnacheta, L. C. (2019). Clinical practice guideline: tonsillectomy in children (update). <i>Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> , 160(1_suppl), S1-S42.	Omtale av retningslinje
Wilkes, J. (2019). Tonsillectomy in Children: AAO-HNS Updates Guideline. <i>American family physician</i> , 100(5), 316-317.	Omtale av retningslinje
SIGN (2010). Management of sore throat and indications for tonsillectomy: A national clinical guideline: Edinburgh Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010	Trukket tilbake

Vedlegg 4: Beskrivelse av kvalitetskriterier for kunnskapsgrunnlag i Mitchell 20219 på originalspråk (engelsk)

Hentet fra Mitchell 2019 (21): Aggregate Grades of Evidence by Question Type.^a

Grade	CEBM Level	Treatment	Harm	Diagnosis	Prognosis
A	1	Systematic review ^b of randomized trials	Systematic review ^b of randomized trials, nested case-control studies, or observational studies with dramatic effect	Systematic review ^b of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Systematic review ^b of inception cohort studies ^c
B	2	Randomized trials or observational studies with dramatic effects or highly consistent evidence	Randomized trials or observational studies with dramatic effects or highly consistent evidence	Cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Inception cohort studies ^c
C	3-4	Nonrandomized or historically controlled studies, including casecontrol and nobbservational studies	Nonrandomized controlled cohort or follow-up study (postmarketing surveillance) with sufficient numbers to rule out a common harm; case series, case-control, or historically controlled studies	Nonconsecutive studies; case-control studies; or studies with poor, nonindependent, or inconsistently applied reference standards	Cohort study; control arm of a randomized trial; case series or case-control studies; or poor-quality prognostic cohort study
D	5	Case reports, mechanism-based reasoning, or reasoning from first principles			
X		Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit over harm			

Abbreviation: CEBM, Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford).

^aAdapted from Howick and coworkers (referert i retningslinjen til Mitchell og kollegaer (21))

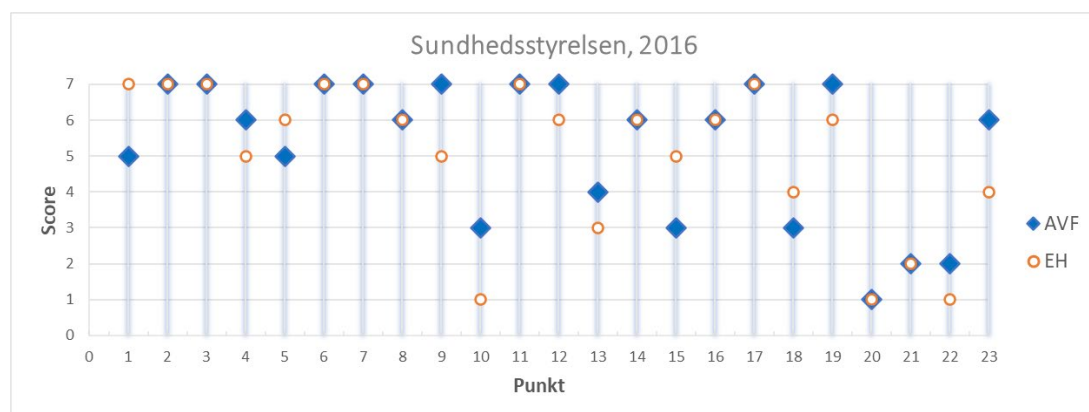
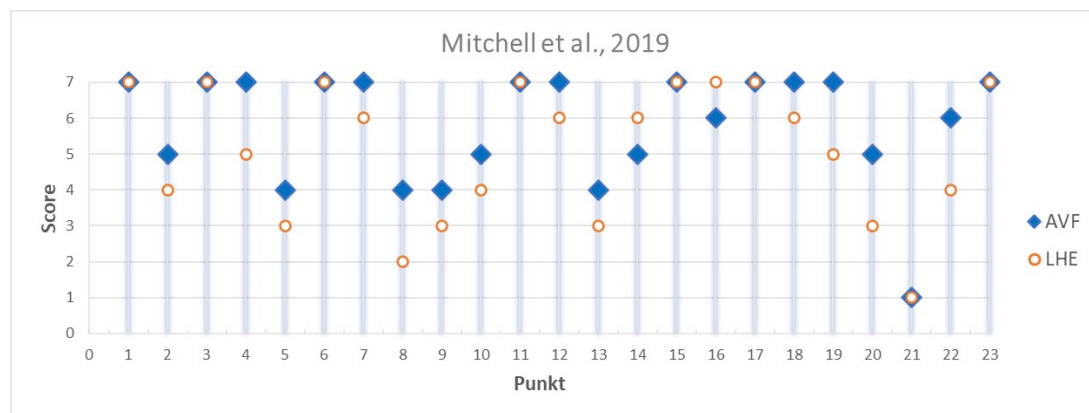
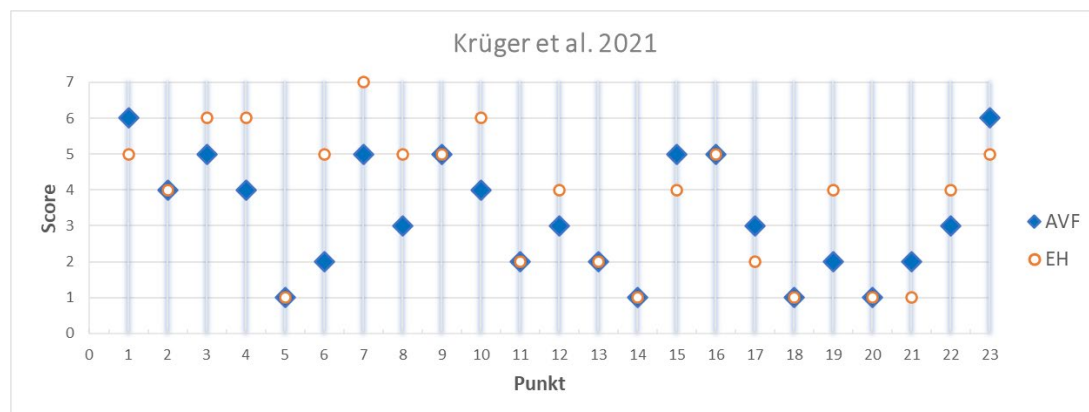
^bA systematic review may be downgraded to level B because of study limitations, heterogeneity, or imprecision.

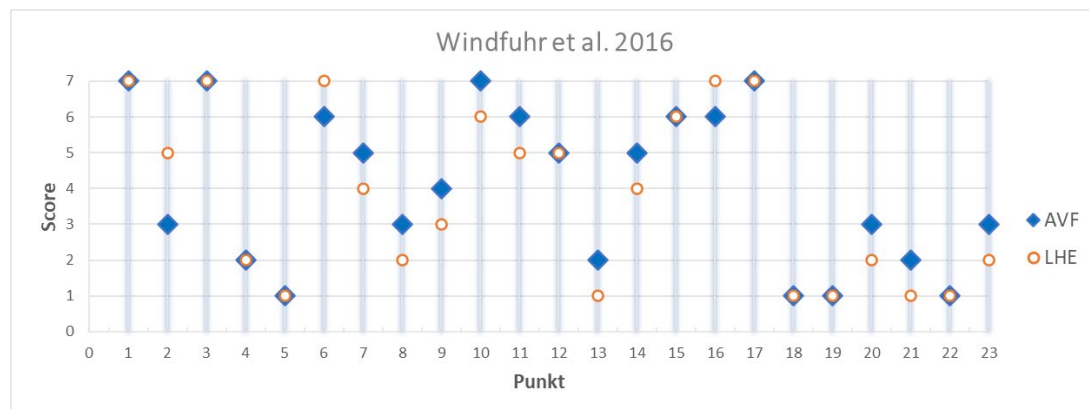
•A group of individuals identified for subsequent study at an early uniform point in the course of the specified health condition or before the condition develops.

Vedlegg 5: GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Den sanne effekten er sannsynligvis vesentlig ulik effektestimatet.

Vedlegg 6: Individuell scoring av retningslinjene ved hjelp av AGREE II-verktøyet





Utgitt av Folkehelseinstituttet

Desember 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no

Saksnummer: 242-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	02.12.2021

ID2020_114 Humant immunglobulin - Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering. Kartlegging fra Folkehelseinstituttet.

Saken gjelder oppdrag for [ID2021 114](#) Humant immunglobulin - Effekt ved ulike bruksområder/indikasjoner.

I Bestillerforum 23.11.2020 ble det gitt følgende oppdrag:

Forenklet metodevurdering type D (kartlegging) som tar utgangspunkt i effektdokumentasjon for ulike bruksområder/indikasjoner for humant immunglobulin gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. I lys av forventet global mangel bør metodevurderingen se særlig på områder med økt forbruk og der det er stor variasjon i forbruk mellom helseforetakene. Sykehusinnkjøp HF, LIS bidrar inn i arbeidet.

Folkehelseinstituttet har nå levert forenklet metodevurdering – kartlegging til oppdraget.

Bestillerforum for nye metoder bes om å drøfte videre prosess.

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Effekt og forbruk av humant
immunglobulin

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging

English title Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Severin Zinöcker, prosjektleder
Hilde Ristad
Liv Merete Brynildsen Reinar
Aase Britt Holmboe
Gunn Eva Næss

ISBN 978-82-8406-254-9

Prosjektnummer ID2020_114

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering - kartlegging

Antall sider 57 (98 inkludert vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord (MeSH) Immunoglobulins, Systematic review, Scoping review

Sitering Zinöcker S, Ristad H, Reinar LMB, Holmboe AB, Næss GE. Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging. [Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review] –2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	15
Beskrivelse av problemet	15
Beskrivelse av tiltaket	16
Hvorfor er det viktig å utføre denne kartleggingen?	18
Mål	19
METODE	20
Problemstillinger	20
Systematisk kartlegging	20
Prosjektplan og arbeidsprosess	21
Kartlegging av effektstudier	21
Kartlegging av forbruk i Norge	25
RESULTATER	26
Kartlegging av forskning om effekt av immunglobulin	26
Forbruk av immunglobulin i Norge og kostnader	35
DISKUSJON	40
Hovedfunn	40
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på resultatene?	41
Begrensninger ved denne metodevurderingen	42
Resultatenes betydning for praksis	43
Kunnskapshull og eventuelt videre arbeid	44
KONKLUSJON	46
REFERANSER	47
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	58
Søkestrategi for systematiske oversikter	58

Søkestrategi for kontrollerte, ikke-kontrollerte og pågående studier	58
VEDLEGG 2: EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST	62
Systematiske oversikter eller metodevurderinger med eksklusjonsårsak	62
Primærstudier med eksklusjonsårsak	64
VEDLEGG 3: RESULTATER FRA INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVERSIKTER (ENGLISH)	65
VEDLEGG 4: FORBRUK AV HUMANT IMMUNGLOBULIN I NORGE	95

Hovedbudskap

Humant immunglobulin er utvunnet fra blodplasma og kan brukes i behandling av mange sykdommer og lidelser. For noen tilstander er effekt av behandling dokumentert. For andre sykdommer er en mulig gunstig virkning usikker. Tilgangen til legemidlene er avhengig av bloddonasjoner og kan dermed være begrenset.

Bestillerforum for nye metoder ba oss kartlegge forskning på effekt av humant immunglobulin. Videre skulle vi finne ut av behandlingsområder der forbruket av disse legemidlene i Norge øker og hvor det er variasjon mellom helseforetakene. Vi samarbeidet med Sykehusinnkjøp HF og en gruppe eksperter fra ulike fagområder.

- Vi inkluderte 63 systematiske oversikter og fire primærstudier som undersøkte effekt av immunglobulin hos pasienter som er aktuelle for denne typen behandling i norsk praksis.
- For mange tilstander hvor immunglobulin brukes som behandling er forskning på effekt svært begrenset.
- Forbruket av humant immunglobulin har økt med 55 % og innkjøpskostnadene med 119 % fra 2016 til 2020.
- I enkelte fylker ble det brukt nesten tre ganger så mye immunglobulin som i fylker med lavest forbruk i 2020.
- Immunglobulin var mest brukt ved hematologiske og nevrologiske tilstander, samt primær og sekundær immunsvikt, som til sammen utgjorde 87 % av alle behandlinger i 2020.

Et mulig arbeid med prioritering av pasientgrupper i Norge kan støtte seg på internasjonale retningslinjer og anbefalinger.

Tittel

Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging

Publikasjonstype

Metodevurdering (kartlegging)

Hvem står bak denne publikasjonen?

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juni 2021

Deltakere i ekspertgruppen

Børre Fevang, overlege, Oslo Universitetssykehus
Henrik Hjorth-Hansen, overlege og avdelingssjef, St. Olavs hospital
Mari Hoff, overlege, St. Olavs hospital
Silje Helland Kaada, overlege, Haukeland universitetssjukehus
Alexander Leiva, overlege, Haukeland universitetssjukehus
Harald Steinum, overlege, St. Olavs hospital
Christian Vedeler, overlege, Haukeland universitetssjukehus

Sammendrag

Innledning

Humant immunglobulin er fremstilt av plasma fra blodgivere. Disse legemidlene består av antistoffer som kan beskytte mot infeksjoner og blir brukt for å behandle mange tilstander, blant annet medfødt (primær) immunsvikt og immunsvikt som følge av annen behandling eller sykdom (sekundær), samt autoimmune og inflammatoriske sykdommer. Ved noen tilstander er behandlingen livsnødvendig, mens i andre tilfeller finnes det andre behandlingsmuligheter.

I Norge brukes humant immunglobulin innen fagområdene immunologi, hematologi, nevrologi, revmatologi, hudsykdommer, barne- og infeksjonsmedisin, samt i forbindelse med behandling av kreft og transplantasjoner. Legemidlene gis intravenøst eller subkutant. For noen pasienter er behandlingen gjentakende og livslang, som ved behandling av primær immunsvikt. Ved andre tilstander, for eksempel den nevrologiske sykdommer Guillain-Barré syndrom, benyttes immunglobulin som akutt behandling. I situasjoner med legemiddelknapphet vil det kunne oppstå et behov for å prioritere pasienter eller pasientgrupper.

Tilgangen til humant immunglobulin er begrenset og kan være usikker da fremstillingen er avhengig av bloddonasjoner. Norge er ikke selvforsynt med humant immunglobulin, men er i stor grad avhengig av donasjoner i andre land, først og fremst USA. Kostnadene er høye og bruk av legemidlene øker i Norge og globalt.

Mål

Hensikten med dette arbeidet er å kartlegge hva som finnes av publisert forskning på effekt av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer og tilstander hvor disse legemidlene benyttes i Norge. Videre skal denne forenklede metodevurderingen kartlegge forbruket av og kostnader knyttet til humant immunglobulin i Norge, samt belyse mulige variasjoner i bruk mellom fagområdene og de ulike helseforetakene.

Metode

Vi avgrenset denne metodevurderingen til å kartlegge forskningslitteraturen på virkning av humant immunglobulin hos pasientgrupper som får disse legemidlene i norsk praksis. Vi utarbeidet en liste over relevante sykdommer i samarbeid med eksterne eksperter. For disse tilstandene søkte vi etter oppsummert forskning (systematiske oversikter og metodevurderinger) fra de siste fem årene og etter primærstudier der vi ikke fant oppsummerte studier.

Vi hentet ut data fra de inkluderte oversiktsartiklene og gjengir resultater i tabeller slik de er presentert i oversiktene. Vi utførte ikke egne analyser. Vi vurderte ikke eksplisitt kvaliteten på de inkluderte oversiktene eller primærstudiene og heller ikke vår tillit til resultatene.

Folkehelseinstituttet samarbeidet med Sykehusinnkjøp HF for å beregne forbruk av humant immunglobulin i Norge. Her brukte vi data fra Farmastat og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. Vi analyserte både forbruk og kostnader på nasjonalt nivå fra 2016 til 2020. For å undersøke mulige geografiske forskjeller, kartla vi forbruket i alle norske fylker. Her presenterer vi både det totalte forbruket og forbruket i forhold til befolkningstall. Vi beregnet også omfanget av bruken innenfor ulike fagområder med tall fra innsatsstyrt finansiering.

Resultater

Vi inkluderte 63 systematiske oversikter og fire primærstudier som omhandler effekt av immunglobulin ved de tilstandene som behandles i Norge. For flere sykdommer finnes det dokumentasjon på klinisk effekt fra randomiserte kontrollerte studier. For andre tilstander er denne dokumentasjonen begrenset til kohortstudier, pasientserier og kasuistikker.

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.

Forbruket er opp mot tre ganger høyere i fylkene med høyest forbruk (Nordland, Troms og Finnmark) sammenlignet med fylkene med lavest forbruk (Trøndelag, Vestland) i forhold til størrelsen på befolkningen.

Humant immunglobulin forskrives mest innen fagområdene hematologi, nevrologi og immunologi, som til sammen utgjorde 87 % av all pasientbehandling i 2020. Pasienter som fikk intravenøst immunglobulin dette året hadde som oftest en hematologisk eller nevrologisk sykdom, primær eller sekundær immunsvikt. Subkutan immunglobulin, som kan administreres av pasienten selv og dermed ikke krever sykehusinnleggelse, benyttes hovedsakelig for immunologiske tilstander.

Diskusjon

For mange tilstander hvor immunglobulin brukes som behandling er forskning på effekt svært begrenset. For tilstander som forekommer sjeldent kan det være vanskelig å gjennomføre robuste effektstudier.

Både forbruket av humant immunglobulin og kostnader knyttet til legemidlene har økt betydelig i Norge i perioden 2016 til 2020. Økningen fra 2019 til 2020 var mindre sammenlignet med det foregående årene. Foreløpige tall for 2021 tyder på at det totale forbruket vil være mindre enn i 2020 og kan ha vært påvirket av covid-19-pandemien.

Mindre tilgang til bloddonasjoner på verdensbasis kan ha vært med på å øke kostnadene.

Vi forventer en ytterligere økning i forbruk av humant immunglobulin i årene som kommer. For eksempel vil et stigende antall pasienter få immunsvikt etter behandling for kreftsykdom. I en mulig fremtidig mangelsituasjon vil ikke alle pasienter kunne få humant immunglobulin.

Utviklingen i Norge er i tråd med et stigende forbruk ellers i Skandinavia, i andre europeiske land og globalt. Våre analyser viser at legemidlene forskrives ulikt i ulike deler av Norge. Vi tror at de regionale forskjellene i medisinsk praksis til dels skyldes manglende nasjonale retningslinjer.

Ved et eventuelt videre arbeid på dette området anser vi det som nødvendig å inkludere anbefalinger for bruk i tillegg til å vurdere effektdokumentasjon. Eksisterende internasjonale anbefalinger for behandling er i stor grad basert på klinisk erfaring, blant andre avveielser. Hvis en overordnet prioritering skal utvikles, bør den spenne over alle relevante fagdisipliner.

Konklusjon

Vi fant effektdokumentasjon for diagnoser som har indikasjon for behandling med humant immunglobulin. Vi fant forskning på effekt også for sykdommer som i dag behandles *off-label*, det vil si uten at det foreligger indikasjon. For slike tilstander er effektdokumentasjonen som regel svært begrenset.

Forbruket av humant immunglobulin i Norge har økt med 55 % mellom 2016 til 2020. Kostnadene økte med 119 % i samme periode. Mest immunglobulin brukes innen fagområdene hematologi, nevrologi og immunologi. Legemidlene brukes ikke likt i hele Norge. I de nordlige fylkene var forbruket av immunglobulin nærmere tre ganger så høyt som i fylker med lavest forbruk i fjor.

Key messages

Human immunoglobulin is derived from blood plasma and can be used to treat a variety of diseases. For some conditions, treatment efficacy is documented. For other diseases, a beneficial clinical effect is uncertain. The availability of human immunoglobulin depends on blood donations and is therefore limited.

The National System for Managed Introduction of New Health Technologies in Norway asked us to summarize research evidence on the efficacy of human immunoglobulin. Furthermore, we were asked to identify therapeutic areas where the consumption of these drugs in Norway is increasing and where there is variation between health trusts. We collaborated with The Norwegian Hospital Procurement Trust and a group of experts from different clinical fields.

- We included 63 systematic reviews and 4 primary studies that investigated the efficacy of immunoglobulin in patients who receive this treatment in Norwegian medical practice.
- For many conditions that are being treated with immunoglobulin, research on its efficacy is limited.
- The amount of human immunoglobulin used has increased by 55 % and incurred expenses by 119 % from 2016 to 2020.
- In some Norwegian counties, almost three times as much immunoglobulin had been used compared to counties with the lowest consumption in 2020.
- Immunoglobulines were mostly used for hematological, neurological and immunological diseases, making up 87 % of all treatments in 2020.

A possible prioritization of patient populations in Norway can build on existing guidelines and recommendations in other countries.

Title
Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review

Publication type
Rapid health technology assessment (scoping review)

Publisher
The Norwegian Institute of Public Health

Updated
Our latest search for studies was performed in June 2021

Members of the expert group
Børre Fevang, senior consultant, Oslo University Hospital
Henrik Hjorth-Hansen, senior consultant and department director, St. Olavs Hospital
Mari Hoff, senior consultant, St. Olavs Hospital
Silje Helland Kaada, senior consultant, Haukeland University Hospital
Alexander Leiva, senior consultant, Haukeland University Hospital
Harald Steinum, senior consultant, St. Olavs Hospital
Christian Vedeler, overlege, Haukeland University Hospital

Executive summary (English)

Introduction

Human immunoglobulin is produced from plasma derived from blood donors. These drugs consist of antibodies that can protect against infections and are used to treat a wide variety of diseases, among others hereditary (primary) immunodeficiencies and deficiencies following other treatment or diseases (secondary), as well as autoimmune and inflammatory diseases. For some conditions, the treatment is lifesaving, while for other diseases alternative treatment options exist.

In Norway, human immunoglobulin is used in the medical fields of immunology, hematology, neurology, rheumatology, skin diseases, pediatric and infectious disease, as well as treatment of malignancies and transplantation. The drugs are administered intravenously or subcutaneously. Some patients may receive repeated and lifelong treatment, for example in the case of primary immunodeficiency. For other conditions, for example the neurological disease Guillain-Barré syndrome, immunoglobulin is an acute treatment. In situations with limited supply, there may be a need to prioritize patients or patient groups.

The availability of human immunoglobulin is limited and may be uncertain as its production depends on blood donations. Norway is not self-sufficient with human immunoglobulin, but depends to a large extent on donations in other countries, first and foremost in the USA. The costs are high and the use of these medicines is increasing in Norway and globally.

Objective

We aimed to conduct a scoping review of the clinical research literature on the efficacy of human immunoglobulin in a selection of diseases and conditions where these drugs are currently used in Norway. With this rapid health technology assessment, we mapped the consumption of and costs incurred by human immunoglobulin use in Norway. We further aimed to unveil possible variations in use by geographical regions and between clinical disciplines.

Method

We limited the scope of this health technology assessment to map the evidence base of efficacy in patients who receive human immunoglobulin in Norwegian medical practice. We developed a list of relevant diseases in co-operation with external experts. For the selected conditions, we searched for review literature (systematic reviews and health

technology assessments) published during the past five years and for primary studies where we could not find reviews.

We extracted data from the included reviews and present them in tables as the results were reported in the original reviews. We have not conducted our own analyses. We have not explicitly assessed the quality of the included reviews and studies. We have not made confidence judgements in the results.

The Norwegian Institute of Public Health co-operated with The Norwegian Hospital Procurement Trust and calculated the consumption of human immunoglobulin in Norway. Here, we used data from *Farmastat* and *Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk*, respectively. We analysed both consumption and costs on a national level from 2016 to 2020. To investigate possible geographical differences, we mapped consumption at county level. Here, we present both absolute figures and consumption relative to population size. We also gathered data from the *innsatsstyrt finansiering* («effort driven financing») database and calculated consumption in different medical fields.

Results

We included 63 systematic reviews and 4 primary studies that summarize the efficacy of immunoglobulin in conditions treated in Norway. For some diseases, efficacy has been explored in randomised controlled trials. For many conditions, research evidence is limited to cohort studies, case series and case reports.

The consumption of human immunoglobulin has increased by 55 % between 2016 and 2020. Both intravenous and subcutaneous use is on the rise. From 2019 to 2020, this increase was lower than during the previous years. Data for 2021 point to a reduction in annual usage compared to 2020.

Total consumption is up to three times higher in counties that use the largest volume of immunoglobulin (Nordland, Troms and Finnmark) compared with counties where their use is lowest (Trøndelag, Vestland) adjusted for population size.

Human immunoglobulin is most used in the fields of hematology, neurology and immunology, which together made up for 87 % of all patients treated in 2020. Patients who received intravenous immunoglobulin that year most frequently suffered from a hematological or neurological disease, primary or secondary immunodeficiency. Subcutaneous immunoglobulin, which can be self-administered in outpatient treatment, is mostly used for immunological conditions.

Discussion

For many conditions where immunoglobulin is used as treatment, research evidence of its efficacy is insufficient. Many conditions are rare and to conduct robust effect studies can therefore be difficult.

Both consumption of human immunoglobulin and costs associated with these medicines have increased substantially in Norway between 2016 and 2020. The increase from 2019 to 2020 was lower compared to previous years. Preliminary numbers for 2021 indicate a lower annual consumption than during the year of 2020 and may have been impacted by the COVID-19 pandemic. Less availability of blood donations globally may have contributed to the increase in costs.

We expect the consumption of human immunoglobulin to increase further in years to come, for example among patients with immunodeficiencies following cancer treatment. In a possible future shortage of these drugs, there may not be enough human immunoglobulin available for all patients.

This development is in line with the overall increasing usage in Scandinavia, in other European countries and globally. Our analyses show variable prescribing patterns for these drugs within Norway. We believe that regional differences in medical practice in part are due to the lack of national guidelines.

If further efforts are to be taken in this domain, we believe it is necessary to include recommendations for use in addition to an assessment of research evidence. Existing international guidelines for their use rely heavily on clinical experience, among other factors. International guidelines can be adapted to the Norwegian context. If priority settings are to be developed, they should cover all relevant medical disciplines.

Conclusion

We found evidence of efficacy for diagnoses that are indicated for treatment with human immunoglobulin. We identified research on their efficacy also for diseases that at present are treated off-label, that is for unapproved indications. For such conditions, the evidence of efficacy is usually very limited.

The consumption of human immunoglobulin in Norway has increased by 55 % between 2016 and 2020. Their costs have increased by 119 % during the same period. Immunoglobulin is mostly used within the medical disciplines of hematology, neurology and immunology. These medicines are not uniformly used throughout Norway. In the northernmost counties, total immunoglobulin consumption was almost three times as high as in counties with least usage during the past year.

Forord

Område for helsetjenester ved Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en forenklet metodevurdering - kartlegging på oppdrag (ID2020_114) fra Bestillerforum for nye metoder (1). På bakgrunn av økt immunglobulinbruk i Norge og en samtidig global knapphet av legemidlet har Bestillerforum for nye metoder bedt FHI om 1) å kartlegge dokumentasjonsgrunnlaget for effekt ved ulike sykdommer og tilstander og 2) å fremskaffe oversikt over bruk av immunglobulin i Norge, samt forskjeller i bruk mellom behandlingsområder og helseforetak (jfr. møte i Bestillerforum for nye metoder den 23. november 2020, sak 210-20, tilgjengelig på <https://nyemetoder.no/metoder/humant-immunglobulin>).

Prosjektgruppen ved FHI har utarbeidet metodevurderingen i samarbeid med Aase-Britt Holmboe, rådgiver ved Sykehusinnkjøp HF. Vi har rådført oss med en bredt sammensatt gruppe av kliniske eksperter på relevante fagområder. I tillegg har vi innhentet informasjon fra klinikere ved andre fagmiljøer hvor immunglobulin brukes, og fra Octapharma AS, en kommersiell tilbyder av humant immunglobulin i Norge.

Bidragstere

Arbeidsgruppen har bestått av Liv Merete Brynildsen Reinar, seniorrådgiver ved FHI; Aase-Britt Holmboe, fagrådgiver analyse ved Divisjon legemidler, Sykehusinnkjøp HF; Gunn Eva Næss, forskningsbibliotekar ved FHI; Hilde Risstad, seniorrådgiver ved FHI og Severin Zinöcker, seniorrådgiver og prosjektleder ved FHI.

Ekspertgruppen har bestått av Børre Fevang, overlege ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF; Henrik Hjorth-Hansen, overlege og avdelingssjef ved Avdeling for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF; Mari Hoff, overlege ved Klinikk for ortopedi, revmatologi og hudsykdommer, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF; Silje Helland Kaada, overlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF; Alexander Leiva, overlege ved Seksjon for infeksjonssjukdommar, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF; Harald Steinum, overlege ved Avdeling for infeksjonssykdommer, Medisinsk klinikk, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF og Christian Vedeler, overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF.

Martin Lerner, avdelingsdirektør ved FHI, har gjort kritiske vurderinger og gitt konstruktive innspill underveis.

Vi takker alle ekspertene for nyttige innspill og godt samarbeid. Takk til Jan Cezary Sitek, overlege og seksjonsleder ved Seksjon for hudsykdommer, og Anne Karin Brigtsen, overlege ved Nyfødtintensiv avdeling, begge ved Oslo Universitetssykehus, for verdifull informasjon om bruk av humant immunglobulin i deres respektive fagfelt. Vi vil også takke Guri Snøfugl, seniorrådgiver ved Helsedirektoratet, for godt samarbeid og nyttig informasjon om koding i innsatsstyrt finansiering. Videre takker vi Tor-Einar Svae og John Erik Ørn fra Octapharma AS for sine bidrag med relevant bakgrunnsliteratur og for å ha delt sin kunnskap og erfaring med oss. Til slutt går en takk til Kjetil Brurberg, avdelingsdirektør ved FHI, for kritisk vurdering av rapporten.

Interessekonflikter

Alle forfattere oppgir at de ikke har noen interessekonflikter. Alle deltakere i den rådgivende ekspertgruppen oppgir at de ikke har noen interessekonflikter.

Logg

Bestillingsdato: 12. november 2020

Prosjektoppstart med kliniske eksperter: 3. mars 2021

Rapport godkjent med kommentarer: 23. november 2021

Rapport oversendt til Bestillerforum for nye metoder: 1. desember 2021

Leveransetid fra oppstartsmøte med fageksperter: 273 dager

FHI tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Martin Lerner
avdelingsdirektør

Severin Zinöcker
prosjektleder

Innledning

Beskrivelse av problemet

Humant immunglobulin er fremstilt av plasma fra bloddonasjoner. Av ulike årsaker varierer tilgangen til disse legemidlene over tid (2;3). Det globale forbruket har økt betydelig de seneste årene og er forventet å stige ytterligere i årene som kommer (3). Forbruket øker også i Norge (se nedenfor).

Plasma som brukes til å fremstille slike og andre legemidler kommer i hovedsak (85 til 90 %) fra plasmaferese. En liten andel (10 til 15 %) kommer fra fullbloddonasjoner (2;3). Plasmaferese gir størst plasmavolum, da donasjoner kan gjøres hyppigere og volumet per donasjon er større. Produksjonsprosessen er komplisert og strengt regulert for å ivareta sikkerhet og kvalitet på produktene (4-8).

Norge er ikke selvforsynt med humant immunglobulin. Norske blodbanker bidrar med plasma fra fullblodsdonasjoner til utvinningen av legemidler (antistoffer når det gjelder humant immunglobulin) ved fraksjonering. Plasmaferese ville øke bidraget til fremstilling av plasmaderiverte legemidler, noe som diskuteres i fagmiljøet innen immunologi og transfusjonsmedisin i Norge (personlig kommunikasjon med Silje Helland Kaada).

Fraksjonering av plasma skjer i land utenfor Norge. USA har i mange år vært den største leverandøren av blodplasma og sto for hele 65 % av plasma for fraksjonering på verdensbasis i 2017 (3;9). Til sammenligning sto Europa for cirka 15 % og Sør-Amerika og Afrika for cirka 1 % hver. Store deler av verden, inkludert Norge, er dermed avhengig av import av plasmaderiverte legemidler.

Regulatoriske forhold, for eksempel hyppighet og varighet av donasjoner, muligheter for markedsføring mot og rekruttering av givere, mulighet til å kompensere dem økonomisk, og infrastruktur er faktorer som bidrar til skjevheter i global produksjon og fordeling. I Europa er det kun få land, blant annet Tyskland, Ungarn og Østerrike, som tillater betaling for donasjoner av blodplasma (3). Disse landene står for en høyere andel donasjoner enn land med ubetalte donorer (3). I Norge er blodgiving ubetalt, og donasjon av blod eller plasma er dermed ikke forbundet med et økonomisk insentiv.

Større etterspørsel etter humant immunglobulin kan komme av et økende antall pasienter som kan ha behov for behandlingen, at flere typer sykdommer og dermed flere pasientgrupper behandles, også der det ikke er godkjent indikasjon for humant immunglobulin (*off-label*), samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander. Når

etterspørselen blir større enn tilgangen, eller det tilkommer begrensninger i produksjons- eller forsyningsleddet, kan det oppstå mangel på disse legemidlene. En knapphet på slike legemidler vil også kunne ramme Norge. Helsevesenet kan komme i en situasjon hvor enkelte pasientgrupper må prioriteres for behandling fremfor andre.

Samtidig som dette arbeidet foregikk har vi sett slike utfordringer som følge av *corona virus disease of 2019* (covid-19) (4-8). Etterspørselen etter plasmaderiverte legemidler til behandling for covid-19 har økt globalt, samtidig som antall bloddonasjoner har sunket. Forbruket av humant immunglobulin har ikke økt under den pågående pandemien i 2020 og 2021 (se nedenfor).

Beskrivelse av tiltaket

Humant immunglobulin ble introdusert på 1950-tallet som intramuskulær injeksjon hos pasienter med medfødt antistoffmangel (3;10). Små doser av behandlingen var livreddende for disse pasientene. Utover 1980-tallet ble immunglobulin kommersielt tilgjengelig som intravenøs behandling og etter hvert også som subkutan injeksjon (10).

Immunmodulerende og substitusjonsbehandling

Humant immunglobulin brukes ved et stort antall sykdommer og tilstander, enten for å erstatte en mangel på naturlige antistoffer (substitusjonsbehandling) eller for å påvirke naturlig forekommende antistoffer (immunmodulerende behandling) ved autoimmune eller betennelsessykdommer (11).

Immunglobulin fra friske blodgivere vil inneholde et bredt spektrum av spesifikke antistoffer mot patogene organismer og fremmede antigener. Behandlingen medfører et stort antall antistoffer som vil gjenkjenne et mangfold av infeksjoner og bidra til et fungerende immunforsvar. Pasienter med medfødt (primær) immunsvikt eller immunsvikt som følge av annen behandling eller sykdom (sekundær immunsvikt) er ikke i stand til å lage slike livsviktige antistoffer selv. Derfor vil det medisinske behovet for behandling av immunsvikt, for eksempel etter behandling for revmatiske lidelser eller kreft og i forbindelse med transplantasjon, som oftest være kronisk. Her kan vi forvente at bruken av immunglobulin vil øke.

Tilføring av immunglobulin kan også motvirke uønskede immunreaksjoner, for eksempel ved autoimmunitet og betennelse, ved en rekke hematologiske, nevrologiske og revmatologiske lidelser. Den immunmodulerende virkningen er lite forutsigbar og vil påvirke ulike deler av immunforsvaret (12;13). Behovet for å endre pasientens immunforsvar kan være akutt og forbigående, for eksempel ved primær immun trombocytopeni eller autoimmun hemolytisk anemi, men også mer kronisk, eksempelvis ved enkelte nevropatier. For noen av tilstandene finnes det gode behandlingsalternativer som kan bidra til å redusere etterspørselen etter humant immunglobulin.

Terapiområder

I Norge brukes humant immunglobulin innen fagområdene immunologi, hematologi, nevrologi, revmatologi, hudsykdommer, barne- og infeksjonsmedisin, samt i forbindelse med behandling av kreft og transplantasjoner (vår kommunikasjon med kliniske eksperter). Noen av sykdommene er livstruende og har humant immunglobulin som eneste behandlingsmulighet. For andre sykdommer er immunglobulin aktuelt kun dersom annen behandling ikke har ønsket eller tilstrekkelig effekt.

Behandlingen gis både som akutt behandling, som for eksempel ved den nevrologiske tilstanden Guillain-Barré syndrom, og som livslang behandling, som for eksempel ved sekundær immunsvikt etter kreftbehandling.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har godkjent bruk av immunglobulin ved følgende indikasjoner (5;7):

Substitusjonsbehandling

- Primær immunsvikt med nedsatt antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt hos pasienter med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, utilstrekkelig effekt av annen antimikrobiell behandling og påvist spesifikk antistoffvikt eller serum IgG < 4 g/L
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, hvor profylaktisk antibiotikabehandling ikke har virket eller er kontraindisert
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
- Hypogammaglobulinemi i forbindelse med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Immunmodulerende behandling

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos pasienter med høy risiko for blødning eller før kirurgi for å korrigere antall blodplater
- Dermatomyositt behandlet med immunsuppressiver, inkludert kortikosteroider, eller ved intoleranse for slike legemidler
- Guillain-Barré syndrom (GBS)
- Kawasaki sykdom
- Kronisk autoimmun nevropati (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

Fra andre land vet vi at humant immunglobulin benyttes ved et stort antall andre tilstander (11) uten at det foreligger indikasjon (*off label*).

Administrasjon og dosering

Pasienten får immunglobulin som infusjonsvæske ved intravenøs eller subkutan sprøyte. Intravenøst immunglobulin (IVIG) er det kun helsepersonell og ikke pasienten selv som kan gi. Subkutan immunglobulin (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) kan

pasienten injisere selv. Hvilken formulering det forskrivende helsepersonell velger er avhengig av flere faktorer, deriblant indikasjon, praktiske forhold og pasientens preferanser. De nordiske landene er blant landene med høyest bruk av SCIG.

Stort sett får pasienten den samme dosen, enten legemidlet går i blodet eller under huden. Dosering er blant annet avhengig av indikasjon, pasientens kroppsvekt og respons. Det er vanlig å bruke høyere doser ved immunmodulerende behandling enn ved substitusjonsbehandling. Det finnes anbefalinger for dosering, men ofte titreres og tilpasses doseringen individuelt blant annet basert på behandlingsrespons.

Internasjonale retningslinjer og anbefalinger

I Storbritannia er det gjort en omfattende utarbeidelse av nasjonale anbefalinger for bruk av immunglobulin, planer for prioritering ved en eventuell mangelsituasjon og etablering av en nasjonal database (14). Programmet ble startet i 2006 og har som formål å sikre tilgang til humant immunglobulin og en kunnskapsbasert forskriving.

Retningslinjer for England og Wales finnes for spesifikke fagområder, og flere er under utarbeidelse (15;16). Retningslinjene inneholder en oversikt over indikasjoner der legemidlene kan brukes, kriterier for bruk, eventuelle andre behandlingsalternativer, anbefalinger for dosering og for prioritering ved en mangelsituasjon. Regionale eksperter må godkjenne bruk basert på prioriteringer for gitte diagnoser. Databasen inneholder nå informasjon om omtrent 100 000 pasienter og rapporter fra dette arbeidet publiseres årlig. Arbeidet har ført til ønskede resultater, blant annet mindre forbruk og endringer i forskrivningspraksis (17).

Også i Canada pågår et større arbeid på humant immunglobulin. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) har utarbeidet kliniske retningslinjer for optimal bruk av legemidlene innenfor fagområdene immunologi (18), hematologi (19), nevrologi (20), revmatologi (21) og dermatologi (22). En del av arbeidet er systematiske oversikter over klinisk effekt ved utvalgte sykdommer innenfor disse fagområder. INESSS jobber også med en nasjonal prioriteringsplan i situasjoner med mangel på disse legemidlene (23;24).

I Australia skal myndighetene sikre at offentlig finansiert bruk av immunglobulin er basert på kunnskap om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet (25). Pilotprosjekter med metodevurderinger på utvalgte medisinske tilstander er underveis.

Hvorfor er det viktig å utføre denne kartleggingen?

Bruken av humant immunglobulin har økt i Norge de siste årene. En situasjon med global knapphet på disse legemidlene vil påvirke både pris og tilgjengelighet i Norge, og kan føre til behov for prioritering av pasientgrupper.

Mål

Hensikten med denne kartleggingen var 1) å skaffe en oversikt over forskning på klinisk effekt av humant immunglobulin for pasientgrupper som får denne behandlingen, og 2) å beregne forbruk av humant immunglobulin på nasjonalt og regionalt nivå og fordelt på ulike fagområder.

Metode

Denne rapporten består av to deler:

- 1) Systematisk kartlegging av klinisk effektdokumentasjon ved sykdommer og tilstander som behandles med humant immunglobulin i Norge
- 2) Analyse av forbruk av humant immunglobulin i Norge

Problemstillinger

- 1) Kartlegging av effekt:
 - Hvilke sykdommer og tilstander behandles med humant immunglobulin i Norge?
 - Hva finnes av effektdokumentasjon for ovennevnte sykdommer?
- 2) Kartlegging av forbruk:
 - Hvor mye humant immunglobulin benyttes i Norge i dag, og hvordan har forbruket og kostnadene endret seg over tid?
 - Hva er fordelingen mellom intravenøs og subkutan bruk?
 - Hvordan er forbruket fordelt i de ulike geografiske regioner?
 - Hvordan er forbruket fordelt på ulike fagområder?

Systematisk kartlegging

Vi utarbeidet en systematisk kartlegging over et utvalg av sykdommer som er aktuelle for behandling med immunglobulin i Norge. I utarbeidelsen av kartleggingen har vi brukt systematiske og eksplisitte metoder som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok (26) for å identifisere, velge ut og beskrive relevant forskningslitteratur.

En slik kartlegging er en type kunnskapsoppsummering som kartlegger og narrativt beskriver forskningsgrunnlaget på et bestemt temaområde (27;28). En kartlegging inkluderer ikke analyser og synteser av studienes forskningsresultater eller vurdering av tilfitt til den samlede dokumentasjonen, og er følgelig ikke egnet til å gi klare svar på for eksempel spørsmål om klinisk nytte av et tiltak (29). Hensikten med kartleggingen er å belyse komplekse konsepter, å avdekke forskningshull eller å avgjøre om det er hensiktsmessig å utføre en systematisk oversikt eller metodevurdering om et avgrenset spørsmål (27).

Vi gjør oppmerksom på at vi her ikke har vurdert den metodiske kvaliteten av utvalgt litteratur, men har kun sammenfattet og gjengitt resultater fra de identifiserte studiene.

Prosjektplan og arbeidsprosess

Først utarbeidet vi en prosjektplan (ikke publisert). Kliniske eksperter fra fagområder hvor immunglobulin var antatt mest brukt ble rekruttert gjennom Nye metoder. Vi hadde innledende møter med ekspertene for å skaffe oss mer innsikt i gjeldende klinisk praksis og for å få innspill om relevante indikasjoner.

Vi etablerte et samarbeid med Sykehusinnkjøp HF for å få bistand til å hente ut data på forbruk. Vi drøftet ulike kilder for dataauthenting og typen informasjon som var ønskelig og mulig å innhente. I tillegg diskuterte vi metoder for å kvalitetssikre tallene for å skaffe mest mulig pålitelig informasjon om forbruk i Norge.

Vi hadde også kontakt med representanter fra Octapharma AS som gav oss nyttig informasjon og delte sin innsikt i det globale immunglobulinmarkedet, statistikk og relevante rapporter med oss.

Under arbeidet kom det tidlig fram at en fullstendig liste over potensielle indikasjoner som kan tenkes behandlet med humant immunglobulin vil være både for omfattende og lite hensiktsmessig. Humant immunglobulin brukes ved et stort antall sykdommer og tilstander i ulike medisinske fagområder. Hvordan disse legemidlene brukes er i stadig utvikling (se Internasjonale retningslinjer og anbefalinger i Innledningen).

Det var utfordrende å skaffe oss god oversikt over relevante diagnoser og gjeldende medisinsk praksis. Vi valgte å avgrense oppdraget til de sykdommene og tilstandene hvor behandling med humant immunglobulin er aktuelt for pasienter i Norge i dag, men heller ikke denne listen vil være fullstendig og det er mulig at enkelte relevante tilstander mangler.

Vi hadde fortløpende dialog med Sykehusinnkjøp HF og ekspertgruppen for å sikre at oppdragets formål var ivaretatt.

Kartlegging av effektstudier

Basert på innspill fra ekspertene innen fagområdene immunologi, infeksjonsmedisin, nevrologi, hematologi, og revmatologi utviklet vi en liste over relevante sykdommer etter gjeldende praksis i Norge. Underveis identifiserte vi ytterligere tilstander innen pediatri og dermatologi som var beskrevet i litteraturen og tok kontakt med klinikere fra disse fagområdene. Basert på deres vurdering inkluderte vi flere relevante sykdommer hvor humant immunglobulin brukes. Vi inkluderte også covid-19 som en relevant diagnose, selv om ekspertene ikke hadde rådet oss til det. Den endelige listen er fremstilt i Tabell 1 nedenfor.

I første omgang søkte vi etter systematiske oversikter over intervensjonsstudier og metodevurderinger (*health technology assessments*) fra de siste fem årene (se Vedlegg 1:

Søkestrategi) som omhandlet relevante diagnoser (Tabell 1). Etter en første vurdering og utvelgelse av relevante studier så vi at vi manglet oppsummert effektdokumentasjon for Goods syndrom (thymom med immunsvikt) og akutt disseminert encephalomyelitt (ADEM). Vi søkte derfor etter kvantitative primærstudier som belyser behandlingseffekt hos disse to pasientgruppene (se Vedlegg 1: Søkestrategi). Senere oppdaget vi at en av de systematiske oversiktene (30) hadde inkludert pasienter med blant annet ADEM. Derfor brukte vi ikke primærstudiene som omhandlet ADEM fra vårt andre litteratursøk.

Inklusjonskriterier

Studiedesign i prioritert rekkefølge:

1. Systematiske oversikter
2. Metodevurderinger

For pasientpopulasjoner (enkelte sykdomsdiagnoser) der vi ikke fant systematiske oversikter eller metodevurderinger, søkte vi etter:

3. Kontrollerte randomiserte og ikke-randomiserte effektstudier

Populasjon:	Pasienter med diagnoser som er aktuelle for behandling med humant immunglobulin i klinisk praksis i Norge (se Tabell 1)
Tiltak:	Humant immunglobulin, intravenøs eller subkutan formulering
Sammenligning:	Alle sammenligninger; ingen sammenligning
Utfall:	Klinisk behandlingseffekt (alle utfallsmål)

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer publikasjoner:

- Systematiske oversikter og metodevurderinger publisert før 2016
- Konferansesammendrag
- Studier på andre språk enn norsk, svensk, dansk, engelsk, tysk og fransk

Tabell 1. Sykdommer og tilstander som behandles med humant immunglobulin i Norge

Behandlingsområde	Diagnose
Immunologi	Primær immunsvikt med antistoffmangel:
	Vanlig variabel immunsvikt med abnormiteter i B-celleantall og -funksjon
	Arvelig eller ikke-familær hypogammaglobulinemi
	Autosomal recessiv (sveitsisk type), X-bundet (Bruton) eller vanlig variabel agammaglobulinemi
	Annen spesifisert immunsvikt med overveiende antistoffmangel
	Symptomgivende IgG2-subklasse mangel
	Sekundær immunsvikt med antistoffmangel:
	Sekundær antistoffmangel
	Rituksimab-assosiert immundefekt
	Kronisk lymfogen leukemi med redusert IgG
	Svulster i hematopoietisk vev med sekundær immunsvikt
	Andre immuntilstander med gjentakende infeksjoner
	Thymom med immunsvikt/Good syndrom

Behandlingsområde	Diagnose
Hematologi	Alloimmun hemolytisk sykdom, AB0 og Rhesus uforlikelighet hos nyfødte Autoimmun hemolytisk anemi Evans syndrom Immunologisk trombocytopeni Heparin-indusert trombocytopeni
Nevrologi	Akutt disseminert encephalomyelitt Autoimmun encefalitt Guillain-Barré syndrom Kronisk autoimmun nevropati, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP) og undergrupper Myastenia gravis/Lambert-Eaton myasthenic syndrom Multipel sklerose
Revmatologi	Dermatomyositt/Myositt Henoch Schönlein purpura (Immunoglobulin A vaskulitt) Kawasaki vaskulitt Nevropati ved Sjögren syndrom Nevropatier i forbindelse med vaskulitt Lavt immunglobulinnivå (sekundær immunsvikt) etter behandling av revmatologiske tilstander med rituksimab eller sendoxan
Hudsykdommer	Autoimmune blemmesykdommer Stevens Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse Vaskulitter: livedoid vaskulopati pyoderma gangrenosum
Infeksjonssykdommer	<i>Corona virus disease of 2019 (Covid-19)*</i> Gruppe A-streptokokk som årsak til infeksjon, sepsis Nekrotiserende fascitt Multiorgan betennelsessyndrom assosiert med Covid-19* Toksisk sjokksyndrom Viral myokarditt
Maligne sykdommer og transplantasjon	Antistoffavhengig forkastelse av nyre etter transplantasjon Organtransplantasjon Stamcelletransplantasjon

** Prosjektgruppen har valgt å inkludere Corona virus disease of 2019 (covid-19) og multiorgan betennelsessyndrom assosiert med covid-19. Vi tar høyde for at sykdommene vil behandles med immunglobulin i fremtiden. Inklusjon av disse er ikke basert på anbefaling fra ekspertene.*

Søk i databaser og registre

Bibliotekar Gunn Eva Næss utarbeidet en søkestrategi (se Vedlegg 1 på side 47) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Bibliotekar Gyri Hval vurderte søkestrategien som fagfelle.

I januar 2021 utførte vi omfattende søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger som omhandler immunglobulin i følgende databaser: *Medline* (Ovid), *Excerpta Medica Database* (Embase, Elsevier), *Cochrane reviews*, *Epistemonikos*, *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) og *European Network for Health Technology Assessment sine Planned and Ongoing Projects*. Vi avsluttet våre søk i de ulike databasene og registrene den 12. februar 2021 og fant over 15 000 artikler til sammen. Det ville ta uforholdsmessig lang tid å velge ut studier fra disse søkene. Derfor

valgte vi å søke kun i *Epistemonikos* etter relevante studier. Vi gikk ut fra antakelsen om at de aller fleste, om ikke alle relevante oversikter for dette arbeidet ville være søk- og gjenfinnbare i denne databasen. Vi endret vårt opprinnelige søk i mars 2021 og fikk i overkant av 1600 treff.

Etter at vi hadde lest og valgt ut alle oversiktsstudiene som vi anså som relevante, så vi det som nødvendig å utføre nye søk etter diagnoser som ikke var oppsummert i noen av de systematiske oversiktene (se ovenfor). Gyri Hval vurderte de nye søkene som fagfelle. Gunn Eva Næss utførte søkene etter randomiserte studier i mai og juni 2021 i *Medline* (Ovid), *Excerpta Medica Database* (Embase, Elsevier) og *Cochrane Central Trials* og etter registrerte og pågående studier i *ClinicalTrials.gov*, Verdens Helseorganisasjonens *International Clinical Trials Registry Platform* og *European Union Clinical Trials Register* (se Vedlegg 1).

Utvelging av studier

Vi brukte de ovennevnte seleksjonskriteriene (se Inklusjonskriterier og Eksklusjonskriterier) for å velge ut relevante oversikter og originalartikler. Vi overførte resultatene fra litteratursøkene til det digitale verktøyet Covidence (31) for å velge ut studier.

To av tre prosjektmedarbeidere (Reinar, Risstad og Zinöcker) gjorde parvise og uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene for hver publikasjon vi hadde funnet i litteratursøket. I tilfeller hvor vi var i tvil hvorvidt studier skulle inkluderes eller ikke, diskuterte vi i felleskap. Vi innhentet de utvalgte studiene i fulltekst og gjorde parvise og uavhengige vurderinger opp mot kriteriene basert på publikasjonen i sin helhet.

Vurdering av inkluderte studier

Vi inkluderte systematiske oversikter og originalartikler som beskrev populasjon, tiltak og utfall i henhold til våre inklusjonskriterier. Videre skulle oversiktsartiklene ha en omfattende og klart beskrevet søkestrategi, klare inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt en kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene, for eksempel vurdering av risiko for skjevheter i rapportering av resultater.

Uthenting av data

En av to medarbeidere (Reinar og Zinöcker) brukte et dataekstraksjonsskjema for å hente ut data. Den andre medarbeideren (Reinar eller Zinöcker) kontrollerte at datauthentingene var korrekt gjennomført.

Vi hentet ut følgende data: studiereferanse (førsteforfatter, år publisert), tidspunkt for siste litteratursøk, antall og type studier inkludert i oversikten, populasjon (pasientgruppe etter diagnose), intervensjon (tiltak og kontrolltiltak), oppfølgingstid, rapporterte utfallsmål, resultater og forfatterens egen konklusjon.

Kartlegging av forbruk i Norge

I samarbeid med Sykehusinnkjøp HF innhentet vi data om forbruk av immunglobulin i Norge. Vi har beskrevet utvikling i forbruk og kostnader på nasjonalt nivå de siste fem årene. Videre kartla vi fordelingen i geografiske regioner og medisinske fagområder. For å undersøke eventuelle geografiske forskjeller i forbruk justerte vi forbruksdata for befolkningstall på fylkesnivå.

Datakilder

Vi fremskaffet data på forbruk og kostnader fra to ulike datakilder: Farmastat legemiddelstatistikk (32) og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (33). Farmastat AS er et datterselskap av den norske interesseorganisasjonen Legemiddelindustrien. Farmastat legemiddelstatistikk består av alle grossisters salg av legemidler i Norge uavhengig av finansieringsordning. Vi har oppgitt alle kostnader i gjeldende offentlig maksimalpris og ikke rabattert pris for helseforetak, fordi de sistnevnte er unntatt offentlighet.

I Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (33) inngår alle leverandørenes legemiddel salg som kjøpes av helseforetakene i Norge, det vil si alle transaksjoner mellom sykehusapotek, private apotek og sykehus, samt transaksjoner fra en rekke andre leverandører til sykehus. Vi har oppgitt disse kostnadene i reell rabattert pris.

For å undersøke utvikling av bruk over tid brukte vi Farmastat legemiddelstatistikk som datakilde. SCIG var tidligere finansiert av Folketrygden og finansieringsansvaret ble i september 2020 overført til helseforetakene. Tall før september 2020 er dermed ikke tilgjengelig i Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. Vi har derfor valgt å benytte Farmastat legemiddelstatistikk, slik at vi kunne analysere bruk av både intravenøs og subkutan immunglobulin samlet.

De ulike immunglobulinpreparatene er tilgjengelige i ulike styrker. Vi har regnet om all dosering til total mengde virkestoff i gram.

Forbruk etter fagområde

Vi fremskaffet tall på forbruk av IVIG fordelt på ulike fagområder fra innsatsstyrt finansiering (ISF) ved hjelp av Helsedirektoratet (34). Medisinske preparater brukt til behandling i Norge blir dokumentert ved en ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)-kode. Fra ISF-databasen tok vi ut sykehusopphold der ATC-kode J06BA02 for immunglobulinpreparater var brukt. Ved hjelp av databasen kunne vi koble pasienter som hadde fått behandling med IVIG i løpet av sitt opphold med deres sykdomsdiagnose etter *International Classification of Diseases*, tiende utgave (ICD-10) (35).

Data om egenadministrert behandling med SCIG hentet vi ut fra oppgjørsordningen for H-resept i Norsk pasientregister. Vi koblet pasientenes diagnose på H-resept til ATC-kode J06BA01. Det er kun mellom 1. september og 31. desember 2020 de regionale helseforetakene har hatt finansieringsansvar for behandling med immunglobulin.

Resultater

Kartlegging av forskning om effekt av immunglobulin

Litteratursøk og utvelgelse av studier

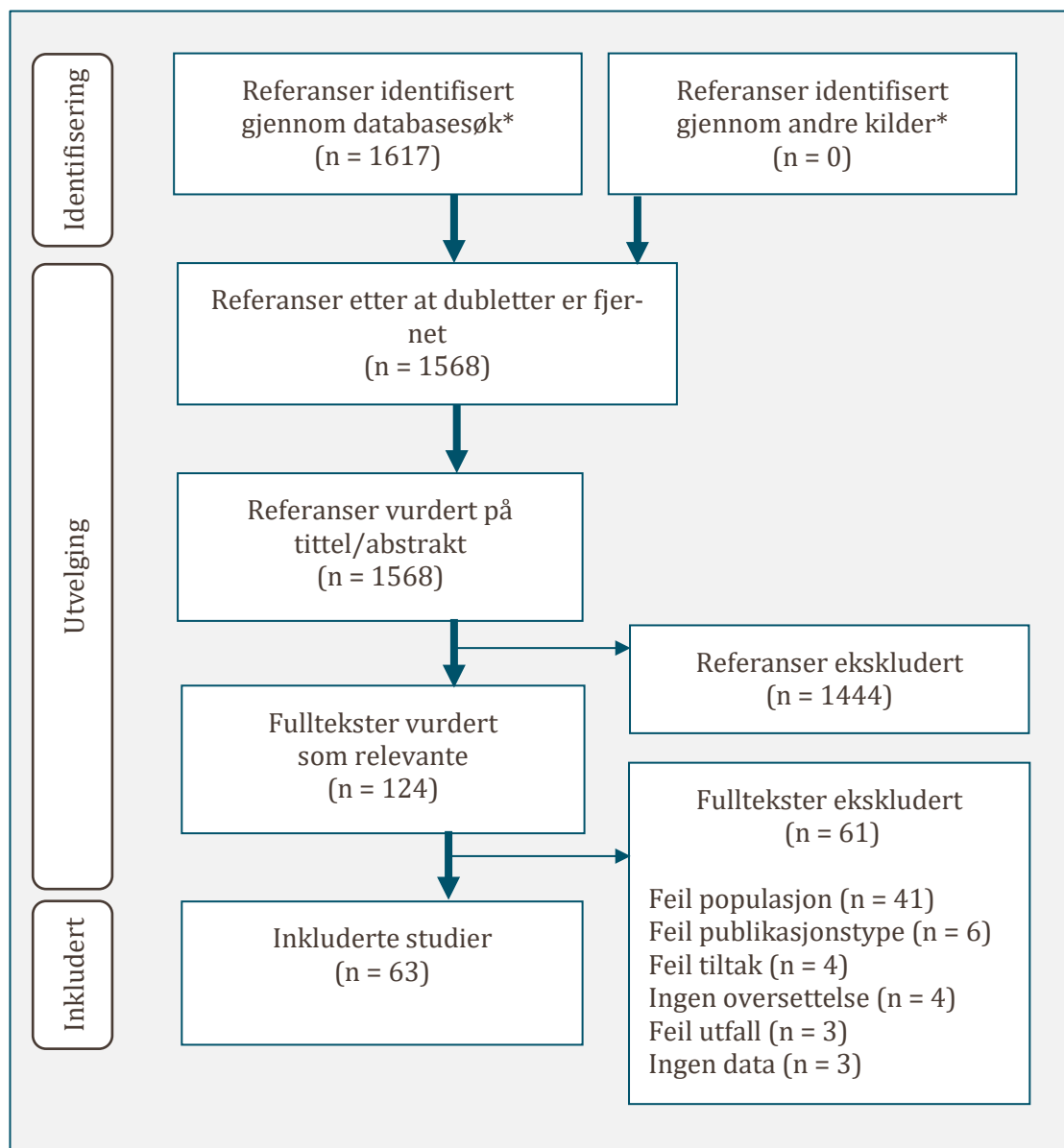
Systematiske oversikter og metodevurderinger

Våre søk etter systematiske oversikter i Epistemonikos (se Vedlegg 1, Søkestrategi) ga 1617 treff før fjerning av dubletter (se flytdiagram, Figur 1 nedenfor) (36). Fjerning av dubletter gav 1568 referanser. Av disse ekskluderte vi 1444 referanser som åpenbart ikke var av interesse for denne kartleggingen.

Vi innhentet og vurderte 124 publikasjoner i fulltekst. Av disse ekskluderte vi 61 referanser: Førti én omhandlet andre sykdommer enn de vi var interessert i. Seks publikasjoner var ikke systematiske oversikter eller metodevurderinger. Fire studier hadde ikke undersøkt humant immunglobulin. Tre artikler hadde rapportert andre utfall enn effekt eller rapportert utfall for annen behandling. I tillegg fant vi fire artikler som vi ikke hadde mulighet til å oversette (tre på kinesisk og én på japansk). En liste over alle ekskluderte studier finnes i Vedlegg 2 på side 62.

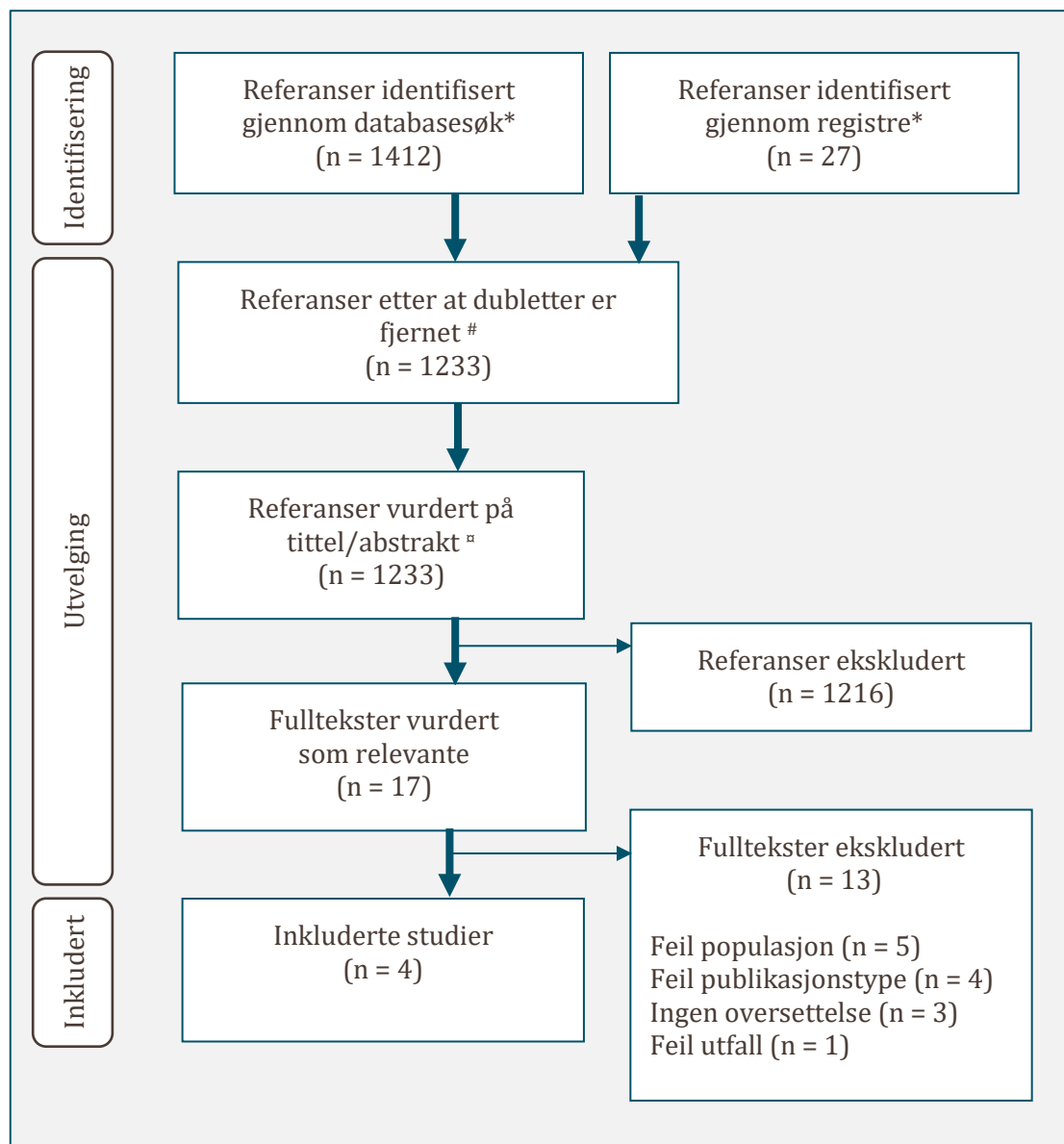
Primærstudier

Vi fant studier for alle sykdommer som var av interesse for denne kartleggingen (Tabell 1) unntatt thymom med immunsvikt (Good syndrom). Vi søkte derfor etter kontrollerte studier som omhandlet pasienter med Goods syndrom i relevante databaser (se Vedlegg 1, Søkestrategi) og fant 1439 referanser (se Figur 2 nedenfor). Etter fjerning av dubletter leste vi titler og sammendragene til totalt 1233 referanser og ekskluderte 1216 av disse.



Figur 1. Flytskjema over utvalgte systematiske oversikter

* Se Vedlegg 1, Søkestrategi



Figur 2. Flytskjema over utvalgte primærstudier

* Se Vedlegg 1, Søkestrategi

Bibliotekar ekskluderte seks studier hentet fra EU Clinical Trials Register. Alle de seks studiene hadde undersøkt pasienter med multippel sklerose.

¢ Søket inkluderte ADEM, men vi ekskluderte studier som omhandlet denne diagnosen fordi vi hadde identifisert en relevant systematisk oversikt (se Metode).

Inkluderte studier

Vi inkluderte 63 systematiske oversikter (30;37-98) som til sammen hadde inkludert over 1500 primærstudier og fire enkeltstudier (99-102) i vår kartlegging. Tabell 2 nedenfor viser en liste over sykdommene de inkluderte studiene har rapportert om.

Tabell 2. Inkluderte studier med dokumentasjonsgrunnlag sortert etter diagnoser

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
Immunologi		
Primær immunsvikt	Shabaninejad 2016	6 RCT, 12 prospektive kohortstudier, 6 retrospektive kohortstudier (945 pasienter)
	Jones 2018	1 RCT, 9 tverrsnittsstudier, 7 prospektive studier (1858 pasienter)
	Shrestha 2019	12 prospektive studier, 11 retrospektive kontrollerte studier, 1 retrospektiv studie uten kontrollgruppe (1600 pasienter)
	Lee 2020	28 prospektive studier uten kontrollgrupper (1218 pasienter)
	Samargandy 2021	2 prospektive studier (48 pasienter)
Sekundær immunsvikt†: Thymom med immunsvikt (Good syndrom)	Tarr 2001#	Kasuistikker og pasientserier (56 pasienter)
	Agarwal 2007#	2 kasuistikker
	Malphettes 2015#	1 kohortstudie (21 pasienter)
	Rivoisy 2015#	Pasientserie (19 pasienter)
Hematologi		
Alloimmun hemolytisk sykdom, Rh eller AB0 uforliklighet	Zwiers 2018	9 RCT og kvasi-RCT (658 barn)
Idiopatisk trombocytopenisk purpura, Evans syndrom	Lacombe 2019	10 kasuistikker og pasientserier, 7 retrospektive kohortstudier (157 barn og voksne)
	Lioger 2019	11 RCT (558 barn)
	Acero-Garcés 2020	11 RCT (326 barn)
	Podda 2020	3 studier (ikke beskrevet) og 105 pasientserier og kasuistikker (20 pasienter fikk IVIG)
Heparinindusert trombocytopeni	Aryal 2020	23 kasuistikker og pasientserier (34 pasienter)
Nevrologi		
Akutt demyeliniserende encefalomyelitt	Gadian 2017	7 pasientserier (30 pasienter)
Autoimmun encefalitt	Gugou 2017	2 RCT (38 barn)
	Santoro 2018	39 pasientserier (23 barn)
	Marino 2020	27 studier (236 barn), hvorav 3 undersøkte effekt
Akutt transvers myelitt	Guo 2019	18 kasuistikker (21 pasienter)
Autoimmune nevro-muskulære sykdommer*	Sala 2018	1 RCT, 8 prospektive studier, 2 retrospektive studier (194 pasienter, analyser for undergrupper per diagnose mangler)
Guillain-Barré syndrom	Gadian 2017	2 RCT, 2 kohortstudier, 9 pasientserier (316 barn)
	Ortiz-Salas 2016	3 RCT, 6 retrospektive studier, 2 prospektive studier, 1 kohortstudie, 2 studier ikke beskrevet (2545 pasienter, antall som fikk IVIG mangler)
Kronisk autoimmun neuropati§	Lunn 2016	3 RCT (53 deltakere)
	Gadian 2017	10 pasientserier (69 pasienter)
	Racosta 2017	6 prospektive kontrollerte studier, 2 retrospektive studier (138 pasienter)

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
	Lewis 2020 Querol 2020	1 RCT (51 pasienter) 9 RCT (180 pasienter)
Myasthenia gravis	Gadian 2017 Adiao 2020 Ortiz-Salas 2016	3 pasientserier (67 pasienter) 5 kasuistikker og pasientserier (34 pasienter) 3 RCT, 5 retrospektive studier, 1 tverrsnittstudie, 2 studier ikke beskrevet, (2112 pasienter, antall som fikk IVIG mangler)
Multipel sklerose	Costello 2019 Olyaeemanesh 2016 Rosa 2018	2 RCT (95 pasienter) 6 RCT (537 pasienter) 11 retrospektive studier (380 kvinner <i>post partum</i>)
Revmatiske sykdommer		
Dermatomyositt	Zerdes 2017 Callander 2018	1 RCT (15 pasienter) 18 pasientserier, 42 kasuistikker (153 pasienter, hvorav 31 fikk IVIG)
Kawasaki syndrom	Chen 2016 Crayne 2019 Yan 2020 Lu 2021	8 RCT, 8 ikke-randomiserte, kontrollerte studier (2746 barn) 3 RCT, 2 prospektive studier, 3 retrospektive studier (388 barn, hvorav 263 fikk IVIG) 2 prospektive kohortstudier, 10 retrospektive studier, 2 pasientserier (70 396 barn) 9 kontrollerte studier, ikke beskrevet (429 barn)
Sjögren syndrom	Humä 2020	13 kasuistikker og pasientserier (62 pasienter, hvorav 22 fikk IVIG)
Nyre-vaskulitt	Walters 2020	1 RCT (34 pasienter)
Sekundær immunsvikt med revmatisk sykdom	Wijetilleka 2019	5 retrospektive kohortstudier, 2 prospektive kohortstudier, 2 pasientserier (2049 pasienter)
Hudsykdommer		
Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	Huang 2016 Hua 2018 Pejčić 2021	2 prospektive studier uten kontroll, 3 retrospektive studier med og 6 uten kontroll (240 pasienter) 1 RCT (100 pasienter) 25 kasuistikker og pasientserier (27 pasienter, hvorav 7 fikk IVIG)
Vaskulitt	Shimizu 2019	1 RCT, 6 prospektive studier, 1 retrospektiv studie, 1 pasientserie (184 pasienter)
Livedoid vaskulopati	Micieli 2018	29 pasientserier (339 pasienter, hvorav 31 fikk IVIG)
Infeksjonssykdommer		
Corona virus disease of 2019	Bhattacharjee 2020 Juul 2020 Jingyi 2020 Kim 2020 Pei 2020 Abdelrahman 2021	45 kasuistikker (13 pasienter fikk IVIG) 2 RCT (93 pasienter fikk IVIG) 1 RCT, 4 pasientserier, 1 kasuistikk (198 pasienter) 4 retrospektive studier (308 pasienter) 19 RCT og kontrollerte studier ikke beskrevet (ukjent hvor mange pasienter som fikk IVIG)
Multiorgan betennelses-syndrom hos barn	Kaushik 2020	16 kasuistikker og pasientserier (655 barn og ungdom, hvorav 410 pasienter fikk IVIG)

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
Viral encefalitt	Iro 2017	3 RCT (138 barn)
Sepsis, Septisk sjokk, Toksisk sjokksyndrom	Busani 2016 Yang 2019 Khajuria 2020 Zhang 2020	18 RCT (2333 pasienter) 13 RCT (1041 pasienter) 9 pasientserier (41 barn, hvorav 11 fikk IVIG) 10 RCT (681 pasienter)
Viral myokarditt	Robinson 2020	3 kontrollerte studier (103 voksne og 83 barn)
Maligne sykdommer, solide svulster, transplantasjon		
Nyretransplantasjon	Wan 2018 Bourassa-Blanchette 2019 Ostman 2019	1 RCT (75 pasienter) 8 RCT, 1 prospektiv kohortstudie, 8 retrospektive kohortstudier, 1 pasientserie (959 pasienter) 15 kasuistikker (1 pasient fikk IVIG)
Organtransplantasjon	Bourassa-Blanchette 2019	4 RCT, 1 prospektiv kohortstudie, 10 retrospektive kohortstudier, 1 pasientserie (304 hjerte, 551 lunge, 179 lever, 72 pasienter flere organer)
Kreftbehandling, Stam-celletransplantasjon	Ahn 2018 Monleón Bonet 2020	27 RCT (3934 pasienter) 6 RCT (272 pasienter), 9 retrospektive studier, 7 prospektive studier, 1 tverrsnittstudie, 1 studie ikke beskrevet (7493 pasienter)
Kreftbehandling med sjekkpunkthemmere	Finkel 2020 Safa 2019 Omar 2020	3 kasuistikker (32 pasienter) 46 studier ikke beskrevet (65 pasienter med Myasthenia gravis, hvorav 30 fikk IVIG) 49 kasuistikker og pasientserier (118 pasienter, hvorav 29 fikk IVIG)

Forkortelser: **CIDP**, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **RCT**, randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie)

* Oversiktsstudiene inkluderte til dels flere diagnoser og andre behandlinger enn immunglobulin

† Andre tilstander med sekundær immunsvikt er ført opp under behandlingsområdene hematologi (78), revmatologi (92) og malign sykdom (49;71;75)

* inkludert kronisk autoimmun nevropati og CIDP, Lambert-Eaton myastent syndrom, Myasthenia gravis, myositt

§ inkludert anti-myein-assosiert glykoprotein-assosiert polynevropati, CIDP og multifokal motorisk nevropati

Primærstudier

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi fant systematiske oversikter eller primærstudier om effekt av immunglobulin for alle indikasjoner vi anser som relevante i norsk behandlingspraksis (jamfør Tabell 1).

Oversiktene oppsummerte primærstudier som randomiserte studier, kohortstudier, kasus-kontrollstudier, pasientserier og kasuistikker. Flere av oversiktene inkluderte ulike pasientpopulasjoner og behandlingsalternativer. Populasjonene varierer fra noen få pasienter til flere tusen, og deres oppfølgingstid varierer fra få dager til flere år. Noen studier sammenlignet immunglobulin gitt intravenøst, subkutan eller intramuskulært med hverandre. De fleste studiene hadde sammenligninger med andre behandlingsregimer. Flere studier manglet sammenligninger med en kontrollgruppe.

Det var stor variasjon i hvilke utfall som ble målt og rapportert, som overlevelse, sykelighet, full bedring, infeksjoner, pasientrapportert livskvalitet, med mer. I mange oversikter etterlyste forfatterne mer robust forskning.

Nedenfor oppsummerer vi i tekst hva vi fant av oppdatert forskning innenfor de ulike fagområdene. I vedlegg 3 på sidene 65 til 94 oppsummerer vi resultatene vi har hentet ut fra de inkluderte oversiktsstudiene i tabeller: tidspunkt for litteratursøk, antall og type studier og pasienter som ble inkludert (jmfør Tabell 2 ovenfor), tiltak og eventuelle kontrolltiltak, oppfølgingstid, utfall som ble målt, rapporterte resultater, samt forfatternes egne konklusjoner.

Immunologi

Vi fant fem systematiske oversikter (58;64;86;88;90) om virkning av humant immunoglobulin ved primær immunsvikt (Tabell 4, Vedlegg 3). To systematiske oversikter (88;90) sammenlignet effekt av IVIG og SCIG. To oversikter undersøkte IVIG uten sammenlignende kontroll (64;86). Oppfølging av pasientene varte i ett år i de fleste av studiene.

Fem systematiske oversikter (50;72;76;79;93) undersøkte effekt ved sekundær immunsvikt: disse omfatter pasienter med immunsvikt i forbindelse med malign sykdom (79), kreftbehandling med sjekkpunkthinhibitorer og stamcelletransplantasjon (50;72), antistoffmangel etter rituksimab-behandling av underliggende revmatiske sykdommer (93) og GBS etter nyretransplantasjon (76).

Ulike typer sekundær immunsvikt, for eksempel i forbindelse med organtransplantasjon, behandling av kreft eller en autoimmun sykdom, kan tilordnes forskjellige fagområder. Vi omtaler de ovennevnte oversiktene under følgende behandlingsområder: sekundær immun trombocytopeni som følge av malign sykdom under hematologi (79), sekundær immunsvikt i forbindelse transplantasjon (72;76) og annen kreftbehandling (50;72) under maligne sykdommer, og antistoffmangel i forbindelse med behandling av revmatiske sykdommer (93) under revmatologi nedenfor (se også Tabell 2 på side 29).

For Good syndrom (thymom med immunsvikt) fant vi ikke oversikter. Et søk etter primærstudier resulterte i fire relevante pasientkasuistikker og kohorter (99-102) med til sammen 98 pasienter (se Tabell 5, Vedlegg 3). Studiene viste god effekt for flere kliniske utfall, inkludert forekomst av infeksjoner. Forfatterne anbefalte forebyggende behandling (101) og substitusjonsbehandling (99;100;102) ved Good syndrom med intramuskulær eller IVIG.

Hematologi

Vi fant fem systematiske oversikter som undersøkte effekt hos pasienter med primær eller sekundær immun trombocytopeni (idiopatisk trombocytopenisk purpura) eller Evans syndrom (38;63;66), alloimmun hemolyse (98) og heparin-indusert trombocytopeni (41) (Tabell 6, Vedlegg 3). Oversiktene inkluderte mellom ni og 23 studier med data oppsummert fra over hundre til flere hundre pasienter og for det meste lang opp-

følging (flere uker opptil flere år), bortsett fra oversikten over heparin-indusert trombocytopeni (41) som inkluderte 34 pasientkasuistikker med kort oppfølgingstid mellom én og ni dager.

For behandling ved alloimmun hemolytisk sykdom hos nyfødte med Rhesus og/eller AB0 inkompatibilitet vurderte forfatterne (98) dokumentasjonsgrunnlaget som svakt eller veldig svakt. For autoimmun hemolytisk anemi, immun trombocytopeni og Evans syndrom ser IVIG ut til å ha en plass i behandlingstilbudet i tillegg til annen behandling (immunsuppressiver, kortikosterioder og anti-D immunglobulin) (38;63;66). En oversikt over 34 pasienter med heparinindusert trombocytopeni (41) dokumenterte trombocyttnivåer og bivirkninger, men inneholder ingen sammenligning av IVIG med annen behandling.

Nevrologi

Innen nevrologi (Tabell 7, Vedlegg 3) fant vi 15 systematiske oversikter som hadde undersøkt behandling av sykdommer vi anser som relevante i dette oppdraget. Noen av oversiktsartiklene (30;75;81;85) har undersøkt én eller flere nevrologiske og nevro-muskulære tilstander, inkludert ADEM, encefalitter, GBS, kronisk autoimmun nevropati (CIDP), MMN, Myasthenia gravis og andre nevropatier samtidig. Én oversikt (52) omhandlet pasienter med GBS og akutt transvers myelitt, to (70;87) så på behandlingseffekt av IVIG ved Bickerstaff encefalitt og tre (48;73;83) omhandlet multippel sklerose.

Behandling med humant immunglobulin ble sammenlignet med plasmaferese eller støttende behandling (*supportive care*), blant andre regimer. Oppfølgingstiden etter behandlingsstart var kort (fra 2 uker) eller langvarig (opp til 54 måneder). Fire oversiktsartikler (52;70;80;87) rapporterte ikke oppfølgingstiden i studiene.

Racosta *et alia* (81) og Sala *et alia* (85) sammenlignet behandling med henholdsvis IVIG eller SCIG, og fant motstridende resultater i henholdsvis 8 og 11 pro- og retrospektive studier med 138 og 194 pasienter. Racosta, Sposato og Kimpinski fant ingen kliniske forskjeller mellom IVIG og SCIG for pasienter med CIDP og MMN, mens Sala *et alia* konkluderte at SCIG har bedre effekt enn IVIG i behandling av nevro-muskulære sykdommer, inkludert CIDP, MMN, Myasthenia gravis og myositt.

Revmatologi

Innen fagområdet revmatologi fant vi flere oversikter over følgende tilstander, inkludert autoimmune sykdommer: Sjögrens syndrom (55;69), systemisk lupus erythematosus (69;93), dermatomyositt (46;96), Kawasaki sykdom (47;49;67;94) og vaskulitt (89;91;93), se Tabell 8 i Vedlegg 3. Behandling av Kawasaki sykdom er godt utredet (47;49;67;94). IVIG er vurdert som en effektiv behandling av dermatomyositt (46;96).

MacIsaac *et alia* gir en oppsummering av effekt av rituksimab mot IVIG i behandling av en rekke autoimmune sykdommer (69). Noen RCT viser bedre effekt ved rituksimab sammenlignet med IVIG, men forfatterne (69) etterspør flere studier med direkte sammenligning. Også Wijetilleka *et alia* (93) oppsummerte resultater ved autoimmune revmatiske sykdommer (over 2000 pasienter med blant annet leddgikt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt, anti-neutrofil cytoplasmisk antistoff [ANCA]-

assosiert vaskulitt, lupus og Henoch-Schönlein purpura). Disse hadde fått sekundær immunsvikt (hypogammaglobulinemi) etter behandling rettet mot B celler som rituksimab og immunsuppressiver (Tabell 8). 58 hadde fått substitusjonsbehandling med humant immunglobulin. Oppfølgingstiden til pasientene var ikke oppgitt (93). Wijetilleka *et alia* fant ingen randomiserte, kontrollerte studier og for det meste små, retrospektive kohortstudier. Blant de 31 studiene om nyrevaskulitt Walters *et alia* (91) inkluderte, var det kun én placebo-kontrollert studie der pasienter fikk IVIG.

Dermatologi

Vi fant systematiske oversikter om klinisk effekt av IVIG ved livedoid vaskulopati (63 pasienter) (71), pemphigus vulgaris (69), Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (to oversiktsstudier med til sammen 267 pasienter) (54;78) og ANCA-assosiert vaskulitt (184 pasienter) (89), se Tabell 9 i Vedlegg 3. Forfatterne etterlyser flere gode studier for disse tilstandene.

Infeksjonsmedisin

Vi fant seks systematiske oversikter (37;42;57;59;62;77) som undersøkte ulike kliniske utfall etter behandling av covid-19 med humant immunglobulin i kombinasjon eller sammenlignet med andre tiltak, blant annet steroider, remdesivir, tocilizumab, bromhexidine, hydrochloroquine, lopinavir-ritonavir, placebo eller ingen behandling. IVIG er ikke dokumentert effektiv ved covid-19. Flere av oversiktsstudiene konkluderte med at kunnskapsgrunnlaget er for svak i mangel av gode studier (Tabell 10, Vedlegg 3).

Multisystemisk inflammatorisk syndrom er et nytt og sjeldent syndrom med betennelse i flere organer og vev hos covid-19 pasienter, inkludert barn, som kan ha nytte av behandling med humant immunglobulin. Foreløpig er positive resultater med IVIG basert på pasientkasuistikker og observasjonsstudier (60).

IVIG ser ut til å redusere dødelighet ved toksisk sjokksyndrom, septisk sjokk og sepsis (45;61;95;97), men også her tar forfatterne forbehold om et svakt kunnskapsgrunnlag (Tabell 10). Heller ikke ved myokarditt forårsaket av virusinfeksjon viste de oppsumerte forskningsresultatene (82) fra nesten 200 barn og voksne at IVIG forlenget deres liv sammenlignet med albumin eller ingen behandling.

Maligne sykdommer og transplantasjon

Vi fant ti systematiske oversikter (40;43;44;50;72;74;76;79;84;92) som undersøkte effekt av humant immunglobulin ved kreftsykdom og transplantasjon av benmarg, nyre eller andre organer (Tabell 11, Vedlegg 3). Oversiktsstudiene hadde inkludert mellom 11 og 49 studier, derav mange pasientkasuistikker og noen RCT, med mellom 17 og 3934 pasienter.

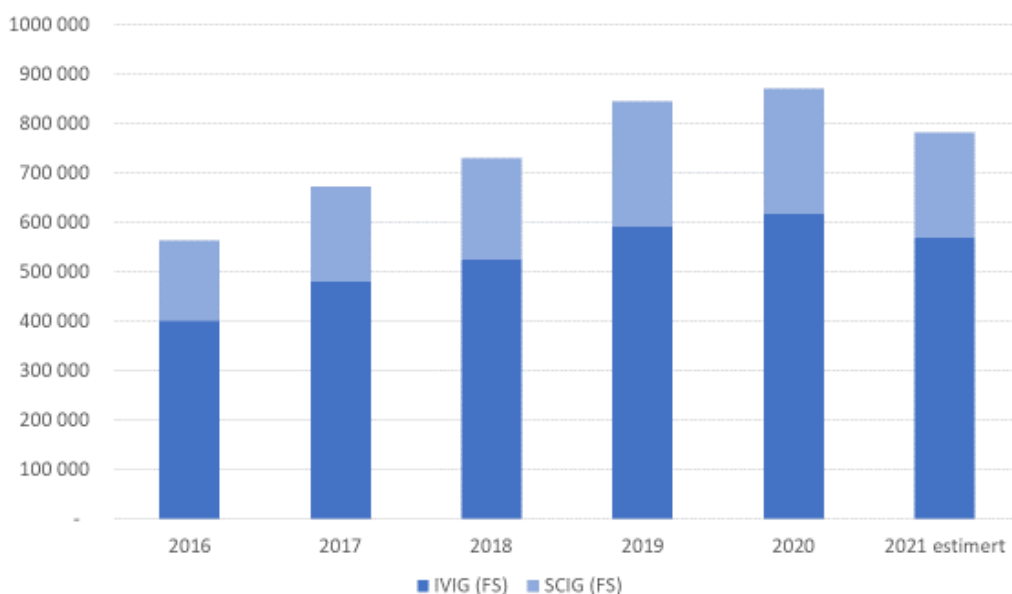
Finkel *et alia* (50), Safa *et alia* (84) og Omar *et alia* (74) undersøkte effekt av behandling og mulige negative utfall, slik som immunrelatert neutropeni, som bivirkninger etter kreftbehandling med sjekkpunkthemmere. IVIG kan ha positiv effekt både tidlig (84) og sent (50) i behandlingsforløpet. Ahn *et alia* (40) og Monleón Bonet *et alia* (72) undersøkte effekt av IVIG hos pasienter som fikk stamcelletransplantasjoner, og fant noen positive kliniske virkninger, for eksempel reduksjon av tilbakefall, graft-vs-host

disease, nye infeksjoner og bruk av antibiotika eller økt livskvalitet, sammenlignet med andre behandlingsregimer. Forebyggende behandling med IVIG førte ikke til at pasientene levde lenger (40). Tre oversiktsstudier (43;76;92) oppsummerte utfall ved bruk av immunglobulinbehandling i forbindelse med nyretransplantasjon eller som profylakse. Til tross for utilstrekkelig dokumentasjon (få og små studier) og mangelfull effekt på infeksjon, forkastelse og dødsfall (43) er IVIG, sammen med plasmaferese, blitt standardbehandling etter nyretransplantasjon (92). Heller ikke for transplantasjon av andre organer som hjerte og lunge er fordelene ved forebyggende behandling med IVIG godt dokumentert (44).

Forbruk av immunglobulin i Norge og kostnader

Forbruket av humant immunglobulin har økt gradvis de siste årene. Fra 2016 til 2020 økte forbruket med 55 % (Figur 3). Utviklingen i forbruk omfattet både intravenøs og SCIG (Figurene 8 og 9, Vedlegg 4). Andelen SCIG av det totale immunglobulinforbruket har vært stabil og utgjorde mellom 27 og 30 % i perioden fra 2016 til 2020.

Det årlige forbruket økte med 9 til 19 % fra 2016 til 2019. Fra 2019 til 2020 var veksten i forbruk noe lavere med 3 %. I 2021 estimerer vi en reduksjon i forbruket på 10 % basert på forbrukstall fra januar til april dette året.



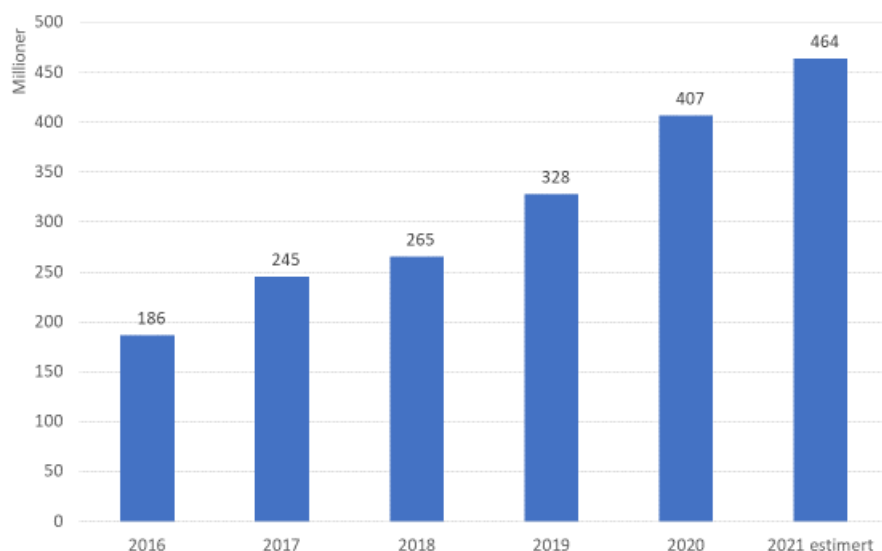
Figur 3. Utvikling i forbruk av humant immunglobulin i Norge 2016-2021

Forkortelser: FS, Farmastat; IVIG, intravenøst immunglobulin; SCIG, subkutan immunglobulin
Forbruk er oppgitt i mengde virkestoff i gram og omfatter både intravenøst og subkutan administrert immunglobulin. Tall for 2021 er estimert basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsetter lik utvikling gjennom hele året.

Kilde: Farmastat

Utvikling i kostnader for humant immunglobulin er vist i Figur 4. I 2020 var den totale kostnaden for immunglobulin mer enn dobbelt så høy som i 2016. Den årlige kostnadsøkningen har vært på mellom 8 og 30 % i denne perioden. De estimerte kostnadene for

immunglobulin for 2021 er på 464 millioner norske kroner. Dette tilsvarer en økning på 57 millioner kroner fra året før, til tross for at det estimerte forbruket går ned.



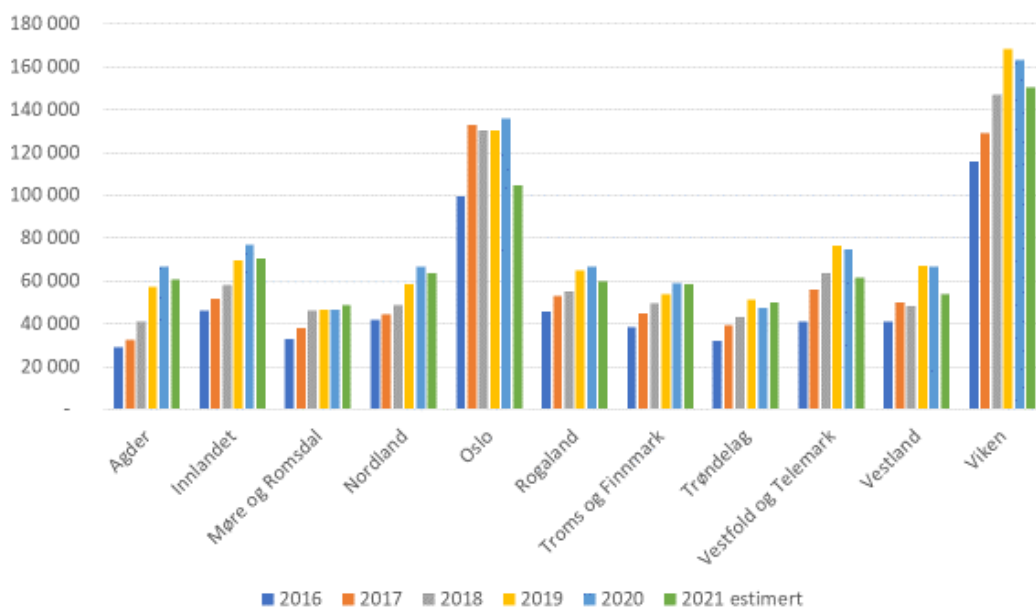
Figur 4. Utvikling i reelle kostnader av humant immunglobulin i Norge 2016-2021

Kostnadene gjelder samlet for intravenøst og subkutant administrert immunglobulin. Tall for 2021 er estimert basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsetter lik utvikling gjennom hele året.

Kilder: Farmastat og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk

Ulik bruk i Norge

Det samlede forbruket av immunglobulin per fylke i perioden fra 2016 til 2021 er vist i Figur 5. Viken og Oslo brukte mest immunglobulin på pasientbehandling hvert år. De to fylkene har også flest innbyggere.



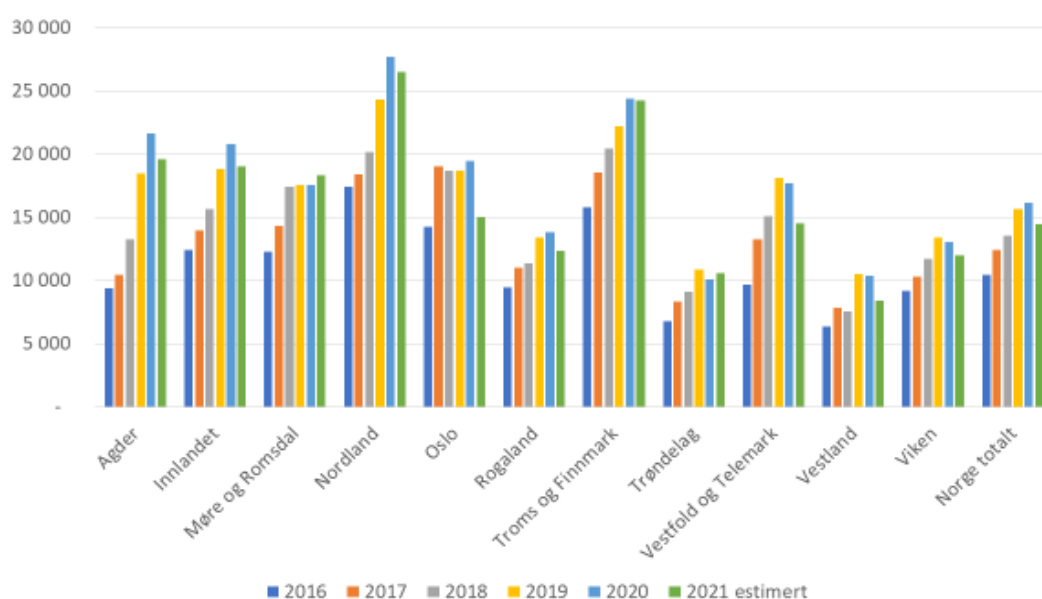
Figur 5. Samlet forbruk av humant immunglobulin 2016-2021 fordelt på fylke

Tallene viser total mengde virkestoff i gram (både intravenøst og subkutant administrert). Vi estimerte tall for 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte lik utvikling gjennom året.

De fleste fylkene hadde den samme utviklingen i forbruk som på nasjonalt nivå, det vil si en gradvis økning i perioden og en estimert nedgang fra 2020 til 2021 (Figurene 5 og 6). Den fylkesvis fordelingen av IVIG og SCIG hver for seg viste samme trend som det samlede forbruket (Vedlegg 4, Figurene 10 og 11).

Befolkningsjusterte tall viste at forbruket var høyest i Nordland og i Troms og Finnmark (Figur 6). I Nordland økte forbruket av humant immunglobulin med omtrent 60 % fra 2016 til 2020, fra om lag 17 til 27 gram per 100 innbyggere. I Troms og Finnmark økte forbruket med 54 % i den samme perioden, fra nærmere 16 gram til i overkant av 24 gram per 100 innbyggere. I Trøndelag og Vestland, fylkene med det laveste forbruket i forhold til folketallet, ble det brukt omtrent 10 gram humant immunglobulin per 100 innbyggere i 2020. Den totale mengden immunglobulin brukt var altså nesten tre ganger høyere i fylket med høyest forbruk (Nordland) sammenlignet med fylket med lavest forbruk (Trøndelag) i 2020.

Justert for befolkningstallet var forbruket av IVIG høyest i Nordland (omtrent 22 gram per 100 innbyggere) i 2020 (Vedlegg 4, Figur 12). Rogaland, Trøndelag, Vestland og Viken var fylkene med lavest forbruk på 6 til 10 gram per 100 innbyggere det samme året. For de øvrige fylkene lå forbruket mellom 12 og 16 gram per 100 innbyggere.



Figur 6. Fylkesvis forbruk av humant immunglobulin per innbygger 2016-2021

Tallene viser mengde virkestoff i gram per 100 000 innbyggere (både intravenøst og subkutan administrert immunglobulin). Justert for befolkningstallet hadde Nordland høyest forbruk i 2020 med 28 gram per 100 innbyggere. Vi estimerte tall for 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte lik utvikling gjennom året. Befolkningstallene i de enkelte fylkene har endret seg lite siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.

Kilde: Farmastat

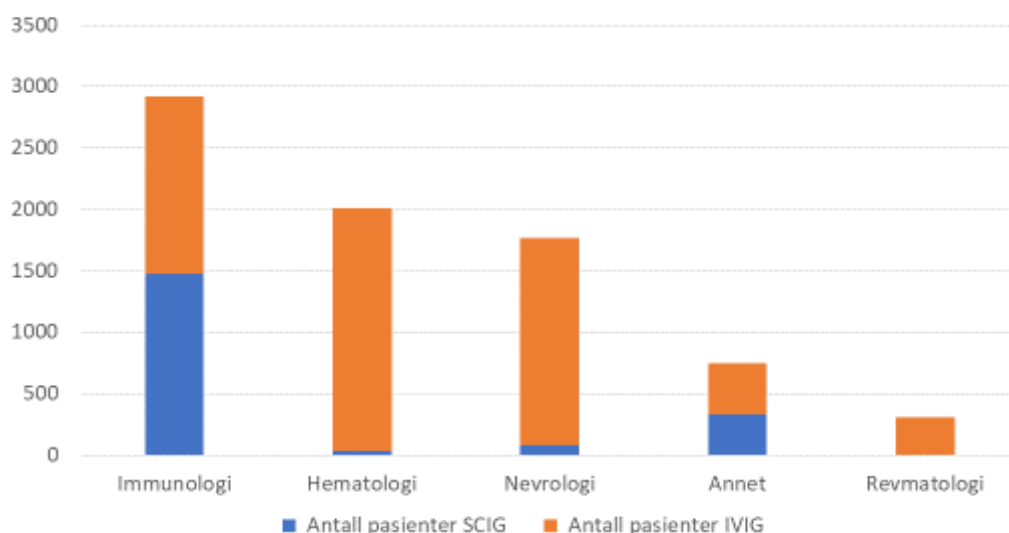
Troms og Finnmark brukte mest SCIG i 2020 i forhold til innbyggertallet, med nærmere 10 gram per 100 innbyggere (Vedlegg 4, Figur 13). Agder og Innlandet var fylkene med det nest høyeste forbruket med mellom 6 og 8 gram per 100 innbyggere. I de øvrige fylkene lå forbruket på mellom 3 og 6 gram per 100 innbyggere.

Bruk i ulike fagområder

For å analysere forbruk fordelt på de ulike fagområdene har vi hentet data fra ISF. Tallene i Tabell 3 og Figur 7 nedenfor representerer antall pasienter som har mottatt human immunglobulin i 2020 (totalt forbruk og forbruk av henholdsvis SCIG og IVIG).

Tabell 3. Antall pasienter behandlet med immunglobulin i 2020 fordelt på fagområder

Behandlingsområde	Pasienter som fikk intravenøst immunglobulin	Pasienter som fikk subkutan immunglobulin	Pasienter som fikk immunglobulin
Immunologi	1442 (25 %)	1479 (77 %)	2921 (38 %)
Hematologi	1979 (34 %)	35 (2 %)	2014 (26 %)
Nevrologi	1680 (29 %)	84 (4 %)	1764 (23 %)
Annet	414 (7 %)	332 (17 %)	746 (10 %)
Revmatologi	303 (5 %)	2 (0,1 %)	305 (4 %)
Totalt	5818 (100 %)	1932 (100 %)	7750 (100 %)



Figur 7. Pasienter behandlet med immunglobulin i 2020 fordelt på fagområder

Forkortelser: **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **SCIG**, subkutan immunglobulin

Tallene representerer antallet pasienter som fikk immunglobulin uavhengig av dosering. Dosering er ofte høyere ved immunmodulerende behandling sammenlignet med substitusjonsbehandling. En pasient kan ha fått gjentatte behandlinger under det samme oppholdet.

Kilde: Innsatsstyrt finansiering

Mest humant immunglobulin (både intravenøst og subkutant) i 2020 ble brukt på pasienter som hadde en immunologisk tilstand som hoveddiagnose* (38 % av alle pasienter), etterfulgt av pasienter innen hematologi og nevrologi, som sammenlagt sto for omtrent halvparten av alle pasientbehandlinger (henholdsvis 26 % og 23 %). Til sammen utgjorde behandlingene innen disse tre fagområder 87 % av alle pasienter som fikk humant immunglobulin det året.

IVIG ble mest brukt for å behandle pasienter med hematologiske tilstander (34 %). Hele 77 % av SCIG forbruket i 2020 gikk til behandling av pasienter som hadde en immunologisk sykdom.

* Forskriving av immunglobulin er knyttet til pasientens hoveddiagnose. En pasient som fikk immunglobulin kan ha flere diagnoser og kan ha fått flere behandlinger i løpet av et sykehusopphold, for eksempel forebygging av infeksjon etter kreftbehandling, se Diskusjon.

Diskusjon

Hovedfunn

I denne metodevurderingen gir vi en oversikt over hva som finnes av vitenskapelig dokumentasjon om effekt ved behandling med humant immunglobulin for utvalgte sykdommer. Videre har vi undersøkt forbruk av humant immunglobulin i Norge.

Effektdokumentasjon

Vi fant 63 systematiske oversikter som omhandlet effekt av behandling med IVIG eller SCIG innen ulike fagområder som er relevante for medisinsk praksis i Norge. For flere av tilstandene fantes denne dokumentasjonen kun i form av kasuistikker, pasientserier og observasjonsstudier, som oftest med et fåtall pasienter og uten kontrollgrupper.

Følgende diagnoser har per i dag indikasjon (se Innledning):

- Dermatomyositt
- Multifokal motornevropati
- Thymom med immunsvikt
- Guillain-Barré syndrom
- Immun trombocytopeni
- Kawasaki syndrom
- Kronisk autoimmun nevropati
- Primær immunsvikt
- Sekundær immunsvikt og hypogammaglobulinemi hos pasienter med gjentakende infeksjoner

Oversiktene vi har inkludert i denne metodevurderingen fant oppsummert dokumentasjon av legemidlenes effekt ved ovennevnte diagnoser.

Det foreligger oppsummert effektdokumentasjon for flere diagnoser som ikke har indikasjon. I flere av oversiktsstudiene påpekte forfatterne at behandlingseffekt var utilstrekkelig dokumentert.

Forbruk og kostnader

Vi viser at forbruket av humant immunglobulin har økt betydelig i Norge de seneste årene, og med dette offentlige utgifter for slike legemidler. Den totale mengden immunglobulin (både intravenøse og subkutane formuleringer) som ble brukt årlig har økt

med 55 % over fem år frem til 2020. Kostnadene (rabattert pris) økte med 119 % i samme periode.

Fra 2019 til 2020 var økningen i forbruket noe mindre sammenlignet med de foregående årene. Basert på foreløpige tall for 2021 antar vi at det totale forbruket vil være mindre enn i 2020, muligvis som følge av den pågående covid-19-pandemien.

Basert på analyser av immunglobulinmarkedet som vi har fått tilgang til, vil bruken av humant immunglobulin øke i årene som kommer Ekspertgruppen trekker fram at pasientgruppen med sekundær immunsvikt etter kreftbehandling vil øke, både som følge av økt overlevelse og aldrende befolkning.

I to av tre tilfeller gis immunglobulin (IVIG) på sykehus, mens én av tre pasienter administrerer behandlingen selv (SCIG). Pasienter som fikk IVIG i 2020 hadde som oftest en hematologisk (34 %), nevrologisk (29 %) eller immunologisk (25 %) sykdom. SCIG benyttes mest ved immunologiske tilstander. Det er tilfelle for 77 % av pasientene som fikk SCIG i 2020.

Vi fant tydelige geografiske forskjeller i bruk av legemidlene innad i Norge. Fylket som benyttet mest immunglobulin per innbygger (Nordland) hadde et nærmere tre ganger så høyt forbruk som fylket med lavest forbruk (Trøndelag) i 2020. Én mulig forklaring på disse forskjellene kan være at det per i dag ikke finnes nasjonale retningslinjer eller veiledere for bruk av immunglobulin. I fravær av standardbehandling og retningslinjer vil medisinsk erfaring og ekspertise om effekt, sikkerhet og kost-nytte ha større betydning, og behandlingspraksis kan variere.

Vår analyse av det totale nasjonale forbruket viser at humant immunglobulin brukes mest innenfor immunologi, hematologi og nevrologi. Disse fagområdene utgjorde 87 % av det samlede forbruket i 2020 (se Tabell 3 på side 38).

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på resultatene?

Vi har ikke analysert resultatene fra de inkluderte oversiktsstudiene. Vi har heller ikke vurdert studienes kvalitet eller vurdert hvor pålitelig resultatene er og har derfor ikke grunnlag for å vurdere om effekt ved enkelte tilstander er godt eller dårlig dokumentert.

Dataene som beskriver reelle kostnader og forbruk i Norge er hentet fra etablerte og pålitelige databaser. Vi brukte databasen fra Farmastat AS og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk i våre forbruksanalyser. Det samme gjelder den geografiske fordelingen av immunglobulinbruk i Norge. Vi sikret våre data på forbruk mot tall (ikke vist) vi fikk tilgang til fra Octapharma AS. Resultatene var sammenlignbare.

Når det gjelder forbruk fordelt på ulike fagområder er det potensielle feilkilder (se nedenfor, Begrensninger ved denne metodevurderingen). Tallmaterialet vi fremskaffet er

ikke detaljert nok til å si noe om hvor mye immunglobulin som brukes på godkjente indikasjoner eller *off label*.

Begrensninger ved denne metodevurderingen

Vi valgte å inkludere kun et relevant utvalg av tilstander som er aktuelle for behandling med humant immunglobulin. Rapporten gir derfor ikke et helhetlig bilde av alt som foreligger av effektdokumentasjon ved tilstander hvor immunglobulin kan benyttes. En slik kartlegging ville blitt svært omfattende. Vår hensikt med kartleggingen var å undersøke tilstander hvor immunglobulin benyttes i behandling i Norge i dag.

Listen over relevante sykdommer er muligvis ufullstendig, men basert på faglige innspill fra en gruppe eksperter innen fagområdene nevrologi, hematologi, immunologi, infeksjonssykdommer og revmatologi. I tillegg fikk vi innspill fra to erfarne leger innen dermatologi og pediatri om sykdommer de anser som relevante for denne typen behandling.

Hadde vi rekruttert og involvert flere eksperter, eventuelt fra andre fagområder som ikke var representert, hadde vi muligvis fått innspill om flere relevante diagnoser. Som denne kartleggingen viser, varierer medisinsk praksis i forskriving av immunglobulin ved de ulike norske helseregionene. Det er sannsynlig at disse legemidlene benyttes også ved andre og sjeldne tilstander som ikke er tatt med i dette arbeidet. Vi tror ikke at disse vil utgjøre en betydelig andel av det totale forbruket. Med forbehold om enkelte pasientgrupper som ikke er tatt med her, mener vi, basert både på vår konsultasjon med de kliniske ekspertene og våre egne analyser av det registrerte forbruket fra pålitelige datakilder, at denne metodevurderingen dekker det meste av humant immunglobulin brukt i Norge mellom 2016 og 2020.

Når det gjelder forbruk av immunglobulin innen de ulike fagområdene, gjør vi oppmerksom på potensielle feilkilder. Forbrukstallene ble hentet fra ISF-databasen. For IVIG hentet vi informasjon om hoveddiagnosen per ICD-10, hvor prosedyrekoden for bruk av immunglobulin (J06BA02) var registrert. For bruk av SCIG var diagnose på H-resept grunnlaget for våre analyser. Her er en begrensning at data vi fremskaffet kun inneholder tall mellom 1. september og 31. desember, og ikke fra hele året 2020. Perioden faller under covid-19 pandemien. Det er sannsynlig at tallene ikke representerer normal bruk av immunglobulin (se også resultater fra våre forbruksanalyser for 2020 ovenfor).

Det er noe usikkerhet knyttet til data som helseforetakene rapporterer til Norsk pasientregister. I helseforetakenes journalsystemer kan det være vanskelig å koble informasjon om diagnose og virkestoff. Pasienter som mottar behandling kan ha flere diagnoser, og hoveddiagnosen beskriver ikke nødvendigvis alle prosedyrer som ble gjennomført i løpet av et sykehusopphold. For eksempel kan en kreftpasient under sitt opphold få intensivbehandling og humant immunglobulin for å behandle eller forebygge infeksjoner. Vedkommende har diagnosen kreft knyttet til bruk av immunglobulin, selv om indikasjon for behandling var infeksjon eller sekundær immunsvikt.

Det var heller ikke mulig å fremskaffe pålitelig informasjon om dosering eller om flere behandlinger under ett og samme opphold. En annen begrensning kan være at våre analyser forutsetter at ATC-koding er korrekt og komplett. Vi er usikre på om alle opphold hvor immunglobulin ble gitt, faktisk ble registrert.

Mangelfull, upresis eller feil registrering av diagnosekode kan forekomme. I vårt data-materiale fant vi likevel svært få tilfeller av åpenbar mangelfull registrering. I tilfeller med upresis koding var vi i de aller fleste tilfeller i stand til å koble forbruket til et fag-område.

Vi valgte å gjengi forbruket i overordnede kategorier som nevrologi, hematologi, immu-nologi, og ikke enkelte sykdommer og diagnoser. Tildeling til riktig fagområde er ikke alltid entydig. For eksempel har pasienter med en hematologisk kreftdiagnose sannsyn-ligvis fått immunglobulin som følge av sekundær immunsvikt. I slike tilfeller kunne vi ha valgt å tildele behandlingen til fagområdet immunologi istedenfor kreft.

Resultatenes betydning for praksis

Den observerte økningen i forbruk av humant immunglobulin er ikke unik for Norge. De nordiske landene har et forholdsvis høyt forbruk internasjonalt (10). I 2017 var det befolkningsjusterte forbruket i Norge omtrent det dobbelte av gjennomsnittet i Europa. I 2020 lå forbruket i Norge omtrent på samme nivå som Sverige og Finland, mens i Dan-mark er forbruket noe høyere (ikke publiserte data fra Octapharma AS).

I 2020 ble det brukt mer immunglobulin totalt i Norge enn i 2019, men økningen var mindre sammenlignet med de foregående årene. I løpet av 2020 var det færre innleg-gelser på sykehus, samtidig som ikke nødvendige behandlinger og opphold på sykehus ble redusert eller uteble på grunn av covid-19.

I 2021 ser forbruket ut til å gå ned. Vi tror at covid-19 kan forklare en del av tilbake-gangen. I en nylig publisert rapport fra USA er det beskrevet en tilsvarende reduksjon (103). Forfatterne antar at en tilbakegang i nye diagnoser på 15 til 20 % kan ha ført til mindre bruk av immunglobulin som følge av den pågående pandemien. En tilsvarende utvikling er vist i England (17).

I markedsprognoser for plasmaderiverte legemidler vi har fått tilgang til, er en langsik-tig økning i bruk av immunglobulin forventet både i Norge, i Europa og globalt (10). Det er også oppfatningen blant ekspertene i dette prosjektet. For eksempel er det forventet flere pasienter som utvikler immunsvikt etter hematologisk kreftsykdom. Økt forventet levetid og lengre overlevelse etter behandling vil føre til større bruk av immunglobulin.

At det er forskjeller mellom fylker i mengden immunglobulin som forskrives, er ikke uventet. Legemidlene brukes ved mange sykdommer og tilstander. Vi kan ikke ute-lukke, men tror ikke at det vil være store forskjeller i forekomst av sykdommene mel-

lom fylkene. Forskjeller i diagnose av enkelte sykdommer, ulike vurderinger av indikasjon for behandling, ulik dosering, ulike doseringsintervaller og varighet av behandling kan være andre mulige forklaringer.

Vi tror at fraværet av nasjonale retningslinjer eller veiledning for de fleste av tilstandene er den mest sannsynlige forklaringen for de observerte forskjellene i bruk innenfor Norge. Flere av ekspertene vi snakket med understreker at nasjonale ulikheter i forskning og bruk av immunglobulin bør tas opp til diskusjon i de ulike fagområdene.

Kunnskapshull og eventuelt videre arbeid

Vår kartlegging bekrefter at robuste studier som kan vise effekt ved mange tilstander er begrenset eller mangler. Vi fant systematiske oversikter som belyser effekt av immunglobuliner for de sykdomsgruppene vi søkte etter. Mange av oversiktene påpeker mangelfull dokumentasjon av effekt. For tilstander som forekommer svært sjeldent vil det være krevende eller ikke praktisk mulig å gjennomføre store internasjonale, kontrollerte og randomiserte studier.

Under utarbeidelsen av denne rapporten fant vi rapporter og anbefalinger for bruk av immunglobulin som er gjort blant annet i England, Canada og Australia, og som er kort beskrevet i innledningen.

En arbeidsgruppe i Canada har analysert bruk av humant immunglobulin per fagområde i 2021 (24). Det samlede forbruket var høyest ved nevrologiske sykdommer som CIDP, Myasthenia gravis og multifokal motorisk nevropati. Bruk ved hypogammaglobulinemi, hematologisk kreftsykdom og stamcelletransplantasjon er nest høyest, etterfulgt av immunglobulinbehandling av primær immunsvikt. Det er vanskelig å sammenligne disse analysene direkte med norske forhold, da vi ikke har detaljert nok informasjon om forbruk per diagnose. Fordelingen på tvers av fagområder, ikke enkeltdiagnoser, ser ut til å være sammenlignbar med våre tall på forbruk i Norge.

I Canada finnes det retningslinjer (*commissioning guidelines*) for bruk, basert på et utvalg av relevante indikasjoner som er aktuelle for immunglobulinbehandling. I dette arbeidet inngår resultater av både effekt og sikkerhets fra systematiske oversikter. Som et eksempel ble effektdata for 31 av 34 utvalgte diagnoser innenfor revmatologi vurdert som mangelfull. Til tross for manglende effektdokumentasjon anbefales behandling med immunglobulin ved flere av disse tilstandene. Anbefalingen bygger i stor grad på vurderinger fra kliniske eksperter.

En arbeidsgruppe ved *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (11) har vurdert kunnskapsgrunnlaget for en rekke sykdommer der det kan være aktuelt å behandle pasienter med immunglobulin i USA. Mange av pasientgruppene vil kunne få behandling, selv om godkjenning mangler og kunnskapsgrunnlaget er mangelfullt.

I et mulig fremtidig arbeid med å utvikle anbefalinger for bruk av immunglobulin vil det være nødvendig å ta aspekter som tilstandens alvorlighet og muligheter for alternativ behandling med i betraktning. En vurdering av klinisk effekt alene vil ikke være tilstrekkelig for å gi gode veiledende anbefalinger for bruk. Det samme gjelder en eventuell prioritering av pasientgrupper.

Dersom det skal utarbeides behandlingsanbefalinger, retningslinjer eller andre veiledende dokumenter også i Norge, kan det være hensiktsmessig å prioritere fagområder hvor humant immunglobulin er mest brukt, det vil si i behandling av hematologiske og nevrologiske tilstander, samt primær og sekundær immunsvikt.

Dersom en prioriteringsplan for en potensiell mangelsituasjon skal utvikles, kan det være hensiktsmessig å involvere flere aktører, inkludert kliniske eksperter fra ulike fagdisipliner, slik helsemyndighetene i for eksempel Canada har gjort. Det er mulig å ta utgangspunkt i eksisterende retningslinjer og tilpasse dem til norske forhold. Her viser vi til eksisterende verktøy som ADAPTE (<https://g-i-n.net/>) (104) og DECIDE (<https://www.decide-collaboration.eu/>) (105).

Konklusjon

Det foreligger effektdokumentasjon ved sykdommer som er godkjent for behandling med humant immunglobulin. For tilstander hvor legemidlene brukes uten indikasjon har den antatte kliniske effekten som oftest begrenset forankring i forskning. Siden vi ikke har vurdert kvaliteten på de inkluderte studiene eller vår tillit til resultatene i denne forenklede metodevurderingen, har vi ikke grunnlag for å vurdere om effekt ved enkelte tilstander er godt nok dokumentert.

Om lag ni av ti pasienter som fikk immunglobulin i 2020 ble behandlet for primær eller sekundær immunsvikt eller en hematologisk eller nevrologisk tilstand.

Forbruket av humant immunglobulin i Norge har økt med 55 % i perioden mellom 2016 og 2020. Offentlige utgifter på IVIG og SCIG har økt i større grad enn økningen i forbruket tilsier, med 119 % i samme periode. Vi ser geografiske forskjeller i bruk av disse legemidler, hvor noen fylker har et nær tredobbelt forbruk sammenlignet med andre fylker. Dette tyder på at praksis for forskriving og behandling ikke er lik i hele Norge.

Referanser

1. Nye metoder. Humant immunglobulin - Effekt ved ulike bruksområder/indikasjoner: Sekretariatet for nye metoder [lest 19.02.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/humant-immunglobulin>
2. Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. Transfusion 2020;60(11):2748-52.
3. Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2020;20(6):557-64.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3. Committee for Medicinal Products for Human use CHMP); 2018. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-scig/imig_en.pdf
6. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency; 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-6_en.pdf
7. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration. European Medicines Agency; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-intramuscular-administration_en.pdf
8. Toumi M, Urbinati MD. An EU-wide overview of the market of blood, blood components and plasma derivatives focusing on their availability for patients. Creative Ceutical Report revised by the Commission to include stakeholders' comments. 2015. Tilgjengelig fra: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/blood_tissues_organs/docs/20150408_cc_report_en.pdf
9. Robert P. An analysis of the impact of international transfers of plasma on the availability of immunoglobulin therapies. Marketing Research Bureau; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.pptaglobal.org/images/source/2019/Fall/An_Analysis_of_the_Imp

10. Marketing Research Bureau. Forecast of the Global Immunoglobulin (IgG) Market 2023. Tilgjengelig fra: <https://marketingresearchbureau.com/list-of-reports/worldwide-immunoglobulin-igg-forecast-2023/>
11. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology: Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S1-46.
12. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *New England Journal of Medicine* 2001;345(10):747-55.
13. Sewell WAC, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002;107(4):387-93.
14. Department of Health. Demand Management Plan for Immunoglobulin Use. London, UK: Government of the United Kingdom; 2008.
15. Wimperis J, Lunn M, Jones A, Herriot R, Wood P, O'Shaughnessy D, et al. Clinical guidelines for immunoglobulin use - second edition update. Department of Health, Government of the United Kingdom; 2011. Tilgjengelig fra: https://igd.mdsas.com/wp-content/uploads/2016/04/dh_129666.pdf
16. National Health Service. Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England, November 2019. NHS England, Government of the United Kingdom; 2019.
17. National Health Service. Immunoglobulin Database - Annual Report 2019/20, February 2021. NHS England, Government of the United Kingdom; 2021.
18. Magron A, Turgeon M. Optimal use of immunoglobulins in clinical immunology - English summary. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.inesss.qc.ca/en/publications/publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-immunologie-clinique.html>
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in hematology - English summary. INESSS; 2020.
20. Gernigon G, Guay H, Breton M-C. Optimal use of immunoglobulins in neurology - English summary. INESSS; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-immunoglobulins_neurology_EnglishSummary.pdf
21. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in rheumatology - English summary. INESSS; 2021.
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in dermatology - English summary. INESSS; 2020.
23. Canadian Blood Services. The National Plan for Management of Shortages of Immunoglobulin Products (Ig) - Interim Guidance. Canadian Blood Services; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.nacblood.ca/>
24. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Validation of the management framework for a nonspecific human immunoglobulin shortage - English summary. INESSS; 2021.
25. Department of Health. Immunoglobulin Review Pilot Process I. Department of Health, The Australian Government; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.health.gov.au/>
26. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
27. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 2005;8(1):19-32.

28. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science* 2010;5(1):69.
29. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JB Evidence Synthesis* 2020;18(10):2119-26.
30. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Developmental medicine and child neurology* 2017;59(2):136-44.
31. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia; 2009.
32. Farmastat AS. Farmastat legemiddelstatistikk [lest 06.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmastat.no/>
33. Folkehelseinstituttet, avdeling for legemiddelstatistikk. Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk [lest 06.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/om/organisasjon/legemiddelstatistikk/>
34. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk [lest 30.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>
35. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Tilgjengelig fra: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
37. Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M, Zhang Y, Wang X. Evaluation of the current therapeutic approaches for COVID-19: a meta-analysis. *medRxiv* 2020; [pagination missing]
38. Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First line treatments for newly diagnosed primary immune thrombocytopenia in children: a systematic review and network meta-analysis. *Current pediatric reviews* 2019;16(1):61-70.
39. Adiao KJB, Espiritu AI, Roque VLA, Reyes J. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered immunoglobulin in myasthenia gravis: A systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020;72:316-21.
40. Ahn H, Tay J, Shea B, Hutton B, Shorr R, Knoll GA, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2018;58(10):2437-52.
41. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2020; [pagination missing]
42. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN comprehensive clinical medicine* 2020:1-11.
43. Bourassa-Blanchette S, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, Tay J, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Part I: Kidney Transplant. *Clinical transplantation* 2019;33(6):e13560.
44. Bourassa-Blanchette S, Patel V, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Part II: Non-kidney transplant. *Clinical transplantation* 2019;33(7):e13625.
45. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva anesthesiologica* 2016;82(5):559-72.

46. Callander J, Robson Y, Ingram J, Piguet V. Treatment of Clinically Amyopathic Dermatomyositis in adults: A Systematic Review. *The British journal of dermatology* 2018;179(6):1248-55.
47. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2016;170(12):1156-63.
48. Costello J, Njue A, Lyall M, Heyes A, Mahler N, Philbin M, et al. Efficacy, safety, and quality-of-life of treatments for acute relapses of multiple sclerosis: results from a literature review of randomized controlled trials. *Degenerative neurological and neuromuscular disease* 2019;9:55-78.
49. Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatric rheumatology online journal* 2019;17(1):77.
50. Finkel I, Sternschuss M, Wollner M, Shamai S, Peled N, Turgeman I, et al. Immune-related Neutropenia Following Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of immunotherapy* 2020;43(2):67-74.
51. Gogou M, Papadopoulou-Alataki E, Spilioti M, Alataki S, Evangeliou A. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in child neurology. *Current pharmaceutical biotechnology* 2017;18(8):628-37.
52. Guo F, Zhang YB. Clinical features and prognosis of patients with Guillain-Barré and acute transverse myelitis overlap syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2019;181:127-32.
53. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;5:CD011680.
54. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2016;151(5):515-24.
55. Humă AC, Kecseş EM, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuş C. Immunosuppressive treatment for peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome - a systematic review. *Romanian journal of internal medicine* 2020;58(1):5-12.
56. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;10:CD011367.
57. Jingyi Z, Yinmei Y, Nan Y, Yanfang M, Qi Z, Weiguo L, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *medRxiv* 2020. [pagination missing]
58. Jones GL, Vogt KS, Chambers D, Clowes M, Shrimpton A. What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Frontiers in immunology* 2018;9:1308.
59. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Joergensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *medRxiv* 2020. [pagination missing]
60. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *The Pediatric infectious disease journal* 2020;39(11):e340-e6.
61. Khajuria A, Nadama HH, Gallagher M, Jones I, Atkins J. Pediatric Toxic Shock Syndrome After a 7% Burn: A Case Study and Systematic Literature Review. *Annals of plastic surgery* 2020;84(1):35-42.
62. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS medicine* 2020;17(12):e1003501.

63. Lacombe V, Lozac'h P, Orvain C, Lavigne C, Miot C, Pellier I, et al. [Treatment of ITP and AIHA in CVID: A systematic literature review]. *La Revue de medecine interne* 2019;40(8):491-500.
64. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, Islahudin FH, Alias H, Noh LM, et al. A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. *Journal of clinical immunology* 2020;40(5):682-98.
65. Lewis RA, Cornblath DR, Hartung HP, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, et al. Placebo Effect in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: The PATH study and a systematic review. *Journal of the peripheral nervous system* 2020;25(3):230-7.
66. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of pediatrics* 2019;204:225-33.
67. Lu Z, Wang F, Lv H. Efficacy of infliximab in the treatment of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021;21(1):15.
68. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;10(10):CD002827.
69. MacIsaac J, Siddiqi R, Jamula E, Li N, Baker S, Webert KE, et al. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin. *Transfusion* 2018;58(11):2729-35.
70. Marino S, Marino L, Greco F, Venti V, Fontana A, Timpanaro T, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis in childhood: a literature overview. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020;24(24):12802-7.
71. Micieli R, Alavi A. Treatment for Livedoid Vasculopathy: A Systematic Review. *JAMA dermatology* 2018;154(2):193-202.
72. Monleón Bonet C, Waser N, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S, Cheng K. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert review of clinical immunology* 2020;16(9):1-11.
73. Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran* 2016;30:336.
74. Omar NE, El-Fass KA, Abushouk AI, Elbaghdady N, Barakat AEM, Noreldin AE, et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Frontiers in immunology* 2020;11:1354.
75. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2016;18(1):1-11.
76. Ostman C, Chacko B. Guillain-Barré syndrome post renal transplant: A systematic review. *Transplant infectious disease* 2019;21(1):e13021.
77. Pei L, Zhang S, Huang L, Geng X, Ma L, Jiang W, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Polish archives of internal medicine* 2020;130(9):726-33.
78. Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *International journal of dermatology* 2021;60(1):12-24.

79. Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, Rambaldi B, Di Chio MC, Casazza G, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review. *Platelets* 2020;1-7.
80. Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Journal of neurology* 2020. [pagination missing]
81. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle and Nerve* 2017;55(6):802-9.
82. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastiani M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;8(8):CD004370.
83. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragoso YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2018;76(6):361-6.
84. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *Journal for immunotherapy of cancer* 2019;7(1):319.
85. Sala TP, Crave JC, Duracinsky M, Bompeka L, Tadmouri A, Chassany O, et al. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. *Autoimmunity Reviews* 2018;17(9):873-81.
86. Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology* 2021.
87. Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, Van Haren KP. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series. *Journal of neurology* 2018;265(1):1-10.
88. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert review of clinical immunology* 2016;12(5):1-8.
89. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2020;59(5):959-67.
90. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *The World Allergy Organization journal* 2019;12(10):100068.
91. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD003232.
92. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2018;102(4):557-68.
93. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(5):535-41.
94. Yan F, Xiong R, Cheng X, Chen Y, Zhang F, Zhang H. Effect of Early Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020;8:593435.

95. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. *Clinical therapeutics* 2019;41(9):1823-38.
96. Zerdes I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajioannou J, et al. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. *Journal of the Balkan Union of Oncology* 2017;22(4):1073-80.
97. Zhang J, Lu Z, Xiao W, Hua T, Zheng Y, Yang M. Efficacy and Safety of Recombinant Human Thrombopoietin on Sepsis Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology* 2020;11:940.
98. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;3:CD003313.
99. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): A report of 2 unusual cases and review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2007;98(2):185-90.
100. Malphettes M, Gerard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, et al. Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications. *Clinical Infectious Diseases* 2015;61(2):e13-e9.
101. Rivoisy C, Besse B, Girard N, Lioger B, Viallard JF, Lega JC, et al. Thymic epithelial tumor-Associated Cytopenia: A 10-year observational study in France. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(3):391-9.
102. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (good syndrome): Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine* 2001;80(2):123-33.
103. Marketing Research Bureau. The plasma proteins market in the United States 2020. Marketing Research Bureau: 2021.
104. Guidelines International Network, The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaption [lest 24.09.2021]. Tilgjengelig fra: <http://www.g-i-n.net>
105. GRADE Working Group. DECIDE tools [lest 24.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.decide-collaboration.eu/>
106. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017;46(4):488-508.
107. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of SARS-Cov-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020. [pagination missing]
108. Assfalg V, Hüser N. Heparin-induced thrombocytopenia in solid organ transplant recipients: The current scientific knowledge. *World journal of transplantation* 2016;6(1):165-73.
109. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advances in Therapy* 2016;33(6):910-58.
110. Constantin A, Năstase D, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus associated peripheral neuropathy: A systematic review. *Lupus* 2020:961203320948181.
111. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Annals of intensive care* 2019;9(1):27.
112. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2018;168(9-10):213-7.
113. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2016;89:149-53.

114. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;12:CD008557.
115. Ghasemian K, Ghasemian K, Pan W, Pan W, Anand S, Ton N, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin versus infliximab in patients with refractory Kawasaki Disease. *J Invest Med* 2020;68(1):A104-5.
116. Guo Y, Ding S, Guo H, Li S, Lu X, Chen Z, et al. Graft-versus-host-disease after kidney transplantation: A case report and literature review. *Medicine* 2017;96(26):e7333.
117. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2016;82(6):603-25.
118. Haber R, Bachour J, El Gemayel M. Scleromyxedema treatment: a systematic review and update. *International journal of dermatology* 2020. [pagination missing]
119. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology* 2018;9:706.
120. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults. *International heart journal* 2019;60(2):359-65.
121. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *The Journal of dermatological treatment* 2020;31(7):1-13.
122. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *Journal of cardiovascular medicine* 2016;17(4):263-9.
123. Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, et al. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2018;13(1):153.
124. Jiao W, Tan SR, Huang YF, Mu L, Yang Y, Wang Y, et al. The Effectiveness of Different Doses of Intravenous Immunoglobulin on Severe Hand, Foot and Mouth Disease: A Meta-Analysis. *Medical principles and practice* 2019;28(3):256-63.
125. Kitanosono H, Motomura M, Tomita H, Iwanaga H, Iwanaga N, Irioka T, et al. [Paraneoplastic Cerebellar Degeneration with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: A Report of an Effectively Treated Case and Systematic Review of Japanese Cases]. *Shinkei kenkyu no shinpo* 2019;71(2):167-74.
126. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Critical care medicine* 2020;48(11):e1137-46.
127. Li J, Wang BL, Feng RB, Li GD. Efficacy of glucocorticoids combined with immunoglobulin in initial treatment of Kawasaki disease: A Meta analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2016;18(6):527-33.
128. Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics* 2019;7:342.
129. Li Y, Yang S, Wang G, Liu M, Zhang Z, Liu H, et al. Effects of immunotherapy on mortality in neonates with suspected or proven sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC pediatrics* 2019;19(1):270.
130. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *British journal of haematology* 2019;185(3):549-62.

131. Lu Q, Luo J, Hao H, Liu R, Jin H, Jin Y, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *Journal of neurology* 2020. [pagination missing]
132. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;5:CD003280.
133. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31(2):221-35.
134. Motamed-Gorji N, Matin N, Tabatabaie O, Pavone P, Romano C, Falsaperla R, et al. Biological drugs in Guillain-Barré Syndrome: an update. *Current neuropharmacology* 2017;15(7):938-50.
135. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD001239.
136. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD000361.
137. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58(9):1607-16.
138. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2020;51(1):49-71.
139. Qin W, Huang SL, Li TT. [Clinical effect of anti-D immunoglobulin in treatment of childhood immune thrombocytopenia: a Meta analysis]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi* 2017;19(10):1070-6.
140. Qing Z, Luo Y, Yan S, Zhu H, Huang P, Zhou Z, et al. [Efficacy of intravenous immunoglobulin in the adjuvant treatment of patients with severe sepsis: a Meta analysis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 2016;28(5):407-12.
141. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews* 2020.
142. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, et al. Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Frontiers in pediatrics* 2017;5:250.
143. Salman S, Awad M, Sarsik S, Ibrahim AM, Fathi M, Agha NY, et al. Treatment options for autoimmune bullous dermatosis other than systemic steroids; a systematic review and network meta-analysis. *Dermatologic therapy* 2020:e13861.
144. Saltychev M, Mikkelsen M, Laimi K. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. *Acta neurologica Scandinavica* 2016;133(2):97-102.
145. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, van Driel ML, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;8:CD009417.
146. Schwitzguebel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and metaanalysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016:10.
147. Shah J, Sijun L, Hui Z, Zeb F, Haq IU, Ullah A. Neurological Complications Of Hand, Foot And Mouth Disease In Children: A Review. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad* 2020;32(4):562-9.

148. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2020. [pagination missing]
149. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2018;86:51-65.
150. Song H, Lahood N, Mostaghimi A. Intravenous Immunoglobulin as Adjunct Therapy for Refractory Pyoderma Gangrenosum: Systematic Review of Cases and Case Series. *The British journal of dermatology* 2018;178(2):363-8.
151. Stuby J, Herren T, Schwegler Naumburger G, Papet C, Rudiger A. Immune checkpoint inhibitor therapy-associated encephalitis: a case series and review of the literature. *Swiss medical weekly* 2020;150:w20377.
152. Tavakolpour S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *Journal of Research in Medical Sciences* 2016;21(1):1-10.
153. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2016;15(3):226-35.
154. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020. [pagination missing]
155. Urban ML, Bettiol A, Serena C, Comito C, Turrini I, Fruttuoso S, et al. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. *Autoimmunity Reviews* 2020;19(9):102620.
156. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert review of clinical pharmacology* 2016;9(11):1463-78.
157. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, Garland J, Thomson B. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clinical kidney journal* 2018;11(5):659-66.
158. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood* 2017;129(11):1538-47.
159. Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, Bartko P, Goliasch G, Niessner A. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis - a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews* 2018;23(4):573-81.
160. Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, et al. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;8:CD012448.
161. Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20(18):3902-10.
162. Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PloS one* 2016;11(11):e0167120.
163. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2019;9(1):10459.
164. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatric dermatology* 2016;33(4):367-74.
165. Zhu T, Xu A, Bai X, He Y, Zhang H. [Effect of convalescent plasma and immunoglobulin on patients with severe acute respiratory syndrome: a

- systematic review]. 中华危重病急救医学 (Chinese Critical Care Medicine) 2020;32(4):435-8.
166. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology* 2017;153(6):514-22.
 167. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Archives of Internal Medicine* 1986;146(7):1365-8.
 168. Catanzaro JR, Lee AI, Price CC. Profoundly low immunoglobulins, lymphopenia, thymoma and no infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(2):AB15.
 169. Kuqo A, Buda L, Vyshka G. Retrospective study of 26 patients with myasthenia gravis. *Revue Neurologique* 2010;166 (3):361-2.
 170. Lau KKW, Ng CSH, Wan IYP, Wong RHL, Yeung ECL, Kwok MWT, et al. Thymectomy for patients with myasthenic crisis. 21st European Conference on General Thoracic Surgery; Birmingham, United Kingdom. Tilgjengelig fra: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71146072>
 171. Niparuck P, Kanoksil W, Wacharapornin P, Chantrathamachart P, Boongird S. Etiologies and Treatment Burden in Adult Patients with Pure Red Cell Aplasia: A Single-Center Experience and Review of Literature. *Anemia* 2020; [pagination missing]
 172. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, Barclay P, et al. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2016;58(11):1180-92.
 173. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, Hatanaka Y, Hemmi S, Young A, et al. Different characteristic phenotypes according to antibody in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2012;14(2):57-65.
 174. Spalek P, Schnorrer M, Cibulcik F. [Simultaneous occurrence of acute myasthenia gravis and acute polymyositis in 3 patients and in 2 patients also associated with a thymoma]. *Rozhledy V Chirurgii* 2000;79(10):468-70.
 175. Takeuchi T, Sugita K, Suzuki Y, Satoh Y, Fukui T. [Clinical evaluation of myasthenia gravis in elderly patients]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi - Japanese Journal of Geriatrics* 1995;32(5):362-9.
 176. Virameteekul S, Charoensri S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Concurrence of myasthenia gravis and thyroid disorders: A retrospective database study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* 2019;34(2):153-7.
 177. Wang YX, Tian XP, Zhang X, Zhao Y, Dong Y. [Clinical analysis of Good's syndrome in 10 cases]. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal]* 2011;91(21):1490-2.
 178. Werneck LC, Scola RH, Germiniani FM, Comerlato EA, Cunha FM. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002;60(3-A):519-26.
 179. Zouvelou V, Papathanasiou A, Rentzos M, Gika A, Evdokimidis I. Myasthenia gravis in seniors. *European Journal of Neurology* 2011;18:286.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkestrategi for systematiske oversikter

Database: Epistemonikos

Søk 1:

Title/Abstract: Immunoglobulin*

Avgrensning på Systematic Review og siste 5 år

Antall treff: 508

Søk 2:

(Antibodies OR Anti-bodies OR Paraproteins OR Gammaglobulin* OR Immuno-globulin*)
NOT Immunoglobulin*

Limits: Publication years – last 5 years.

Publication type: Systematic Review, Structured Summary and Broad Synthesis

Antall treff: 1109

Søkestrategi for kontrollerte, ikke-kontrollerte og pågående studier

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 16, 2021>

Search Date: 21.06.21

1	Thymoma/	(8052)
2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*)).ti,ab,kf.	(10585)
3	Encephalomyelitis, Acute Disseminated/	(1985)
4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM).ti,ab,kf.	(3317)
5	exp Immunoglobulins/	(914733)
6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*)).ti,ab,kf.	(165966)
7	1 or 2 or 3 or 4	(16469)
8	5 or 6	(973475)
9	7 and 8	(2519)
10	randomized controlled trial.pt.	(533470)
11	controlled clinical trial.pt.	(94207)
12	multicenter study.pt.	(296312)
13	pragmatic clinical trial.pt.	(1771)
14	non-randomized controlled trials as topic/	(932)

15	interrupted time series analysis/	(1262)
16	controlled before-after studies/	(618)
17	(randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab.	(971249)
18	groups.ab.	(2207343)
19	(trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti.	(289037)
20	(intervention? or effect? or impact? or controlled or control group? or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or ((pretest or pre test) and (posttest or post test)) or quasiexperiment* or quasi experiment* or pseudo experiment* or pseudoexperiment* or evaluat* or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	(10321839)
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(11486140)
22	exp Animals/	(24207906)
23	Humans/	(19366282)
24	22 not (22 and 23)	(4841624)
25	review.pt.	(2814596)
26	meta analysis.pt.	(134333)
27	news.pt.	(207451)
28	comment.pt.	(913936)
29	editorial.pt.	(570607)
30	cochrane database of systematic reviews.jn.	(15405)
31	comment on.cm.	(913883)
32	(systematic review or literature review).ti.	(194171)
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	(9050804)
34	21 not 33	(8171130)
35	9 and 34	(514)

Database: Embase <1974 to 2021 June 18>

Search Date: 21.06.21

1	exp Thymoma/	(15568)
2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*)).ti,ab,kw.	(13170)
3	acute disseminated encephalomyelitis/	(2879)
4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM).ti,ab,kw.	(4732)
5	exp Immunoglobulins/	(515313)
6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*)).ti,ab,kw.	(207353)
7	1 or 2 or 3 or 4	(24003)
8	5 or 6	(581373)
9	7 and 8	(3068)
10	Randomized Controlled Trial/	(662241)
11	Controlled Clinical Trial/	(464244)
12	Quasi Experimental Study/	(8345)
13	Pretest Posttest Control Group Design/	(570)
14	Time Series Analysis/	(29405)
15	Experimental Design/	(21060)
16	Multicenter Study/	(290752)
17	(randomis* or randomiz* or randomly or random allocat*).ti,ab.	(1371452)
18	groups.ab.	(3086062)

19	(trial or effect? or impact? or multicentre or multicenter or multi centre or multi center).ti.	(2770506)
20	(intervention* or controlled or control group or compare or compared or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or pretest or pre test or posttest or post test or quasiexperiment* or quasi experiment* or evaluat* or effect or impact or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	(14099789)
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(15625393)
22	(systematic review or literature review).ti.	(232454)
23	"cochrane database of systematic reviews".jn.	(15332)
24	Nonhuman/	(6587113)
25	22 or 23 or 24	(6823988)
26	21 not 25	(12345285)
27	9 and 26	(818)

Database: Cochrane Central Trials

Search date: 21/06/2021

#1	MeSH descriptor: [Thymoma] explode all trees	17
#2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*))	5085
#3	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
#4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM)	3602
#5	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	26918
#6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*))	14714
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7864
#8	#5 OR #6	34006
#9	#7 AND #8 in Trials	80

Register: ClinicalTrials.gov (pågående studier)

Søkefelt: Other terms

Søkestreng: (Immunoglobulins AND (Thymoma OR Acute Disseminated Encephalomyelitis))

Antall treff: 20

Register: WHO ICTRP Search Portal (pågående studier)

Søkested: Basic search

Søkeord: immunoglobulin AND thymoma OR immunoglobulin AND acute disseminated encephalomyelitis OR immunoglobulin AND ADEM OR immunoglobulins AND thymoma OR immunoglobulins AND acute disseminated encephalomyelitis OR immunoglobulins AND ADEM AND thymoma OR immune globulin AND acute disseminated encephalomyelitis OR immune globulin AND ADEM OR immune globulins AND thymoma OR immune globulins AND acute disseminated encephalomyelitis OR immune globulins AND ADEM

Antall treff: 1

Register: EU Clinical Trials Register (pågående studier)

Søkeord: ((immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immune globulin" OR "immune globulins") AND (Thymoma OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis"))

Antall treff: 6

Vedlegg 2: Ekskluderte studier lest i fulltekst

Systematiske oversikter eller metodevurderinger med eksklusjonsårsak

Studie (referanse)	Begrunnelse for eksklusjon
Anh-Tu Hoa 2017 (106)	Wrong patient population
Aronoff 2020 (107)	Wrong outcomes
Assfalg 2016 (108)	Wrong study design
Cholera 2016 (109)	Wrong study design
Constantin 2020 (110)	Wrong patient population
Cui 2019 (111)	Wrong intervention
Dourmishev 2018 (112)	Wrong patient population
Farhood 2016 (113)	Wrong patient population
Geng 2019 (114)	Wrong patient population
Ghasemian 2020 (115)	Wrong publication type (congress abstract)
Guo 2017 (116)	Wrong study design
Gupta 2016 (117)	Wrong patient population
Haber 2020 (118)	Wrong patient population
Hermetter 2018 (119)	Wrong study design
Huang 2019 (120)	Wrong patient population
Haag 2020 (121)	Wrong patient population
Imazio 2016 (122)	Wrong patient population
Iwata 2018 (123)	Wrong patient population
Jiao 2019 (124)	Wrong patient population
Kitanosono 2019 (125)	Wrong language (japanese)
Knaak 2020 (126)	Wrong patient population
Li 2016 (127)	Wrong language (chinese)
Li 2019 (128)	Wrong patient population
Li 2019 (129)	Wrong patient population
Lieberman 2019 (130)	Wrong patient population

Lu 2020 (131)	Wrong patient population
Mahdi-Rogers 2017 (132)	Wrong intervention
Miguel 2017 (133)	Wrong patient population
Motamed-Gorji 2017 (134)	Wrong intervention
Ohlsson 2020 (135)	Wrong patient population
Ohlsson 2020 (136)	Wrong patient population
Ozen 2019 (137)	Wrong study design
Papachristos 2020 (138)	Wrong patient population
Qin 2017 (139)	Wrong patient population
Qing 2016 (140)	Wrong language (chinese)
Radia 2020 (141)	No data
Remy 2017 (142)	No data
Salman 2020 (143)	Wrong patient population
Saltychev 2016 (144)	Wrong patient population
Sanders 2019 (145)	Wrong patient population
Schwitzguebel 2016 (146)	Wrong outcomes
Shah 2020 (147)	Wrong patient population
Siegels 2020 (148)	Wrong patient population
Sigra 2018 (149)	Wrong patient population
Song 2018 (150)	Wrong patient population
Stuby 2020 (151)	Wrong outcomes
Tavakolpour 2016 (152)	Wrong patient population
Tenti 2016 (153)	Wrong patient population
Tsai 2020 (154)	Wrong patient population
Urban 2020 (155)	Wrong patient population
van de Logt 2016 (156)	Wrong patient population
Veltri 2018 (157)	Wrong patient population
Winkelhorst 2017 (158)	Wrong patient population
Winter 2018 (159)	Wrong patient population
Yamaji 2019 (160)	Wrong intervention
Yang 2016 (161)	Wrong patient population
Ye 2016 (162)	Wrong patient population
Yen 2019 (163)	Wrong patient population
Zhao 2016 (164)	No data
Zhu 2020 (165)	Wrong language (chinese)
Zimmermann 2017 (166)	Wrong patient population

Primærstudier med eksklusjonsårsak

Studie (referanse)	Begrunnelse for eksklusjon
Arsura 1986 (167)	Wrong patient population
Catanzaro 2015 (168)	Wrong publication type (congress abstract)
Kuqo 2010 (169)	Wrong publication type (congress abstract)
Lau 2013 (170)	Wrong publication type (congress abstract)
Niparuck 2020 (171)	Wrong patient population
Nosadini 2016 (172)	Wrong patient population
Oh 2012 (173)	Wrong patient population
Spalek 2000 (174)	Wrong language (slovak)
Takeuchi 1995 (175)	Wrong language (japanese)
Virameteekul 2019 (176)	Wrong patient population
Wang 2011 (177)	Wrong language (chinese)
Werneck 2002 (178)	Wrong intervention
Zouvelou 2011 (179)	Wrong publication type (congress abstract)

Vedlegg 3: Resultater fra inkluderte systematiske oversikter (English)

Tabell 4. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen immunologiske tilstander*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Shabanejad 2016 (88)	March 2015	24 studies: 6 RCT, 12 prospective cohorts, 6 retrospective cohorts	945 patients (>12 years old) with primary immunodeficiency	IVIG vs SCIG	- Serum immunoglobulin levels - Infection rate - Side effects	Not clearly reported	Meta-analysis of serum Ig levels suggests that SCIG is more efficacious than IVIG (SMD: 0.336; CI: 0.205 to 0.467; $p<0.01$). Overall, the results suggest superiority of SCIG over IVIG due fewer side effects (OR: 0.497; CI: 0.180 to 1.371; $p=0.1$).	"The results indicate that SCIG leads to a higher level of immunoglobulin and a reduction in side effects, but shows the same infection rate as IVIG. Our analysis shows that shifting from IVIG to SCIG therapy can have clinical benefits for [primary immunodeficiency] patients."
Jones 2018 (58)	October 2017	17 studies: 7 prospective studies, 9 cross-sectional studies, 1 cross-over trial	1858 patients Primary immunodeficiency disorders (>16 years of age)	IVIG vs SCIG	Treatment burden: patient's perspective, quality of life or other outcome	6 months to 4 years	4 studies measured IVIG therapy, 13 measured SCIG therapy. A wide range of treatment burden measures, primarily aspects of treatment satisfaction (e.g., life quality index or a slightly modified version) and health-related quality of life (e.g., Short Form-36) had been used.	"[...], overall, [primary immunodeficiency] patients appeared to report little [immunoglobulin] treatment burden and were satisfied with either modality. However, patient preference appeared to be the delivery of the [immunoglobulin] treatment in the patient's home and

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							Overall, patients reported little treatment burden and seemed satisfied with either modality.	SCIG was preferred after switching from IVIG therapy."
Shrestha 2019 (90)	June 2018	24 studies: 12 prospective studies, 11 retrospective studies with controls, 1 retrospective study	1600 children and adults with primary immunodeficiency diseases	SCIG vs IVIG	- Immunoglobulin G trough level - Pneumonia rate - Overall infection rate - Days of hospitalizations - Days missed from school/ work - Adverse events per patient-year	More than one year	11 studies compared immunoglobulin G trough levels among SCIG and IVIG patients, favoring weekly SCIG treatment (MD: 73.4 mg/dL, 95% CI: 31.67 to 119.19 mg/dL, I²: 45%, p=0.05). For every 100 mg/dL increase in the trough, a linear trend of decreased incidence rates of infection was identified in SCIG patients (p=0.03). A similar trend in trough levels vs. infection rates was not identified in patients receiving IVIG (p=0.67).	"Weekly SCIG attained a higher trough level in comparison to monthly IVIG. Higher SCIG troughs were associated with lower infection rates, while IVIG troughs demonstrated no relationship."
Lee 2020 (64)	August 2019	28 prospective studies without controls	1218 patients with primary immunodeficiency	IVIG; no control groups	- Infections - Missed school or work days - Hospitalizations - Antibiotic use - Adverse drug reactions	1 year	Overall infection rates reduced by 13% with every increment of 100 mg/dL of immunoglobulin G trough up to 960 mg/dL (p<0.05).	"This study suggests that for patients with [primary immunodeficiency] on IVIG therapy, titrating the [immunoglobulin] G trough level up to 960 mg/dL progressively improves clinical outcomes and levels beyond that provide less additional protection against infection."
Samargandy 2021 (86)	April 2019	2 prospective studies	48 patients with chronic rhinosinusitis (CRS) and primary immunodeficiency	IVIG; no control groups	- Sinusitis frequency - Pulmonary infection frequency - Rescue antibiotic use	1 year	One study with 31 patients showed a decrease in the rate of rhinosinusitis requiring rescue antibiotic therapy from 5.0 to 0.7 infections per year (p<0.01).	"Early IVIG therapy may prevent CRS development; however, once CRS is established, it is unlikely to improve with IVIG".

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					• Lund-Mackay CT scores • Symptomatic improvement • IgG penetration into the maxillary sinus • Abnormalities on sinus X-ray		In one study with 14 patients who had CRS symptoms before initiation of IVIG, 2 patients reported subjective symptom improvement after therapy.	

CI, confidence interval; CRS, chronic rhinosinusitis; IVIG, intravenøst immunglobulin; MD, mean difference; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; SCIG, subkutan immunglobulin; SMD, standardized MD;

Tabell 5. Beskrivelse av inkluderte studier om Good syndrom

Author, year (reference)	Objective	Study design	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Tarr 2001 (102)	Infections in patients with immunodeficiency with thymoma	Case series between 1983 and 1999 and non-systematic review of literature	5 cases with Good syndrome and 51 patients (from 29 to 75 years old and one pediatric case) from the literature	Intramuscular or IVIG	• Infections • Lymphocyte counts • Mortality	Mean 4 years	29 patients died, 21 were alive, 1 had no recorded outcome.	"IVIG treatment was associated with clinical benefit, at least transiently, in the vast majority of [Good syndrome] patients in whom its use has been recorded." "Treatment with intravenous immune globulin is recommended for all patients with [Good Syndrome]."
Agarwal 2007 (99)	2 unusual cases of infections in	Case studies and non-systematic	2 patients with Good syndrome with unusual infections	Resection of thymoma if	Infections	Not reported	Autoimmune diseases, such as myasthenia gravis, diabetes mellitus, polymyositis, pure red cell aplasia,	"The major causes of death in patients with Good syndrome include infections, autoimmune diseases, and hematologic

Author, year (reference)	Objective	Study design	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
	patients with Good syndrome and literature review	review of literature		malignant, invasive or obstructive; immunoglobulin replacement; antibiotics if indicated; immunosuppressive agents if associated with autoimmune disease			aplastic anemia, and hemolytic anemia, may occur in association with Good syndrome.	complications. In addition, the clinical course of disease may be more severe for those patients who require immunosuppressive agents for associated autoimmune processes. Therapy with IVIG should be given if humoral immunodeficiency is demonstrated, since IVIG can reduce the risk of infections, excess antibiotic administration, hospitalizations, and the development of pulmonary damage."
Malphettes 2015 (100)	Adult-onset immunodeficiency with high incidence of invasive infections and autoimmune complications	1 cohort study	21 patients with Good syndrome in a cohort of 690 adults with primary hypogammaglobulinemia	Immunoglobulin replacement therapy	• Mortality • Immunoglobulins A, G, M • Comparisons between Good syndrome and common variable immunodeficiency	6 years	6 patients (29%) with Good syndrome died. Invasive bacterial infections were observed in 90.5% and autoimmune complications in 76% of Good syndrome patients.	"[Good syndrome] differs notably from [common variable immunodeficiency] [...]: very late onset, no familial cases, and absence of lymphoid hyperplasia. The key observation is the very high frequency of invasive bacterial infections in [Good syndrome], an issue that physicians should be aware of."
Rivoisy 2015 (101)	Thymic epithelial tumor-associated cytopenia	Case series recorded between 2002 and 2014	Good syndrome in 19 (30%) of 36 patients	Prophylactic immunoglobulin therapy and prophylactic antibiotic therapy	• Infections • Mortality • Thymoma outcomes	Median 26 months	16 patients with Good syndrome had intercurrent infections and 5 patients died, 2 patients died of cytopenia. In 2 patients, thymoma progressed, 6 had stable disease and 11 had complete responses to treatment.	"For Good syndrome, prophylactic immunoglobulin replacement therapy and prophylactic antibiotic therapy can be recommended."
IVIG, intravenøst immunglobulin;								

Tabell 6. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen hematologiske sykdommer*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Zwiers 2018 (98)	May 2017	9 RCT	658 infants with allo-immune hemolytic disease of the newborn, Rhesus and/or AB0 incompatibility	IVIG vs placebo, both with or without phototherapy	• Exchange transfusion • Use of top-up transfusion • Total serum bilirubin	1 week to 1 year	The use of exchange transfusion decreased significantly in the immunoglobulin-treated group (typical RR: 0.35, 95% CI: 0.25 to 0.49; typical risk difference: -0.22, 95% CI: -0.27 to -0.16; NNT for an additional beneficial outcome: 5). The mean number of exchange transfusions per infant was also significantly lower in the immunoglobulin-treated group (MD: -0.34, 95% CI: -0.50 to -0.17).	"Although overall results show a significant reduction in the need for exchange transfusion in infants treated with IVIG, the applicability of the results is limited because of low to very low quality of evidence. Furthermore, the two studies at lowest risk of bias show no benefit of IVIG in reducing the need for and number of exchange transfusions."
Lacombe 2019 (63)	2017	7 retrospective cohorts, 10 case reports and case series	157 children and adults with autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia (ITP) or Evans syndrom	IVIG or SCIG and immunosuppressants	Benefit and risk	Not clearly reported; up to 4 years for IVIG	High-dose immunoglobulin therapy for ITP is associated with a high risk of bleeding. In second-line treatment, rituximab was effective, with a lower infectious risk than splenectomy. Immunoglobulin replacement therapy in place of immunosuppressants (except for short-term corticotherapy) or splenectomy appears to be essential to limit the risk of infections.	"The presence of common variable immunodeficiencies does not mean that it is necessary to give up on corticosteroids as a first-line treatment and rituximab as a second-line treatment for autoimmune hemolytic anemia and ITP, but [they] should be [given] in addition to immunoglobulin replacement."
Lioger 2019 (66)	March 2017	11 RCT	558 children with acute or chronic ITP	Anti-D immunoglobulins vs IVIG	• Platelet response and bleeding • Splenectomy • Disease course, ie	Up to 60 days	Anti-D immunoglobulin treatment was inferior to IVIG at increasing platelet counts, both for thresholds of $>20 \times 10^9$ per L (response rate ratio: 0.85, 95% CI: 0.78 to 0.94) and $>50 \times 10^9$ per L (response rate ratio: 0.75, 95% CI: 0.61 to 0.92) at 24 to 72 hours. Bleeding response was assessed in 4 studies, but was not analyzed due to heterogeneity.	"Compared with anti-D, IVIG led to a better response in terms of platelet count and may be preferred as a first-line treatment of ITP in children with acute hemorrhagic symptoms. However, the clinical significance of IVIG superiority on platelet count remains unclear."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					chronicity prevention • Mortality • Adverse events		General symptoms after anti-D immunoglobulin infusion were less frequent than after IVIG (OR: 0.39, 95% CI: 0.25 to 0.62). Hemolysis was more frequent after anti-D immunoglobulin therapy. The overall quality of studies was low.	
Acero-Garcés 2020 (38)	February 2019	12 RCT	791 pediatric patients (3 months to 18 years old) with newly-diagnosed primary ITP	• Corticosteroids • IVIG (326 patients) • Anti-D immunoglobulin • Other treatments • Placebo	• Platelet count and absence of bleeding after 24, 48, 72 hours and 7 days • Adverse effects	3 months or more	Compared with 2 g/kg IVIG, response rates were lower for 2 mg/kg prednisone at 72 hours (RR: 0.04; 95% CI: 0.0 to 0.68) and at 7 days (RR: 0.23; 95% CI: 0.08 to 0.67). At 48 hours, 30 mg/kg methylprednisolone also showed lower response rates (RR: 0.72; 95% CI: 0.52 to 0.99).	"The total platelet count rises higher in early and late phases with IVIG than anti-D, but in [the] long term it is higher with methylprednisolone. Additionally, IVIG causes less adverse effects than anti-D and corticosteroids."
Aryal 2020 (41)	April 2019	23 cases and case series	34 cases with heparin-induced thrombocytopenia syndrome	IVIG	• Platelet count • Side effects	IVIG duration between 1 and 9 days	Average nadir platelet count for IVIG treatment was 28 000 per mL. Time from resolution of the thrombocytopenia after treatment was 3 days with an average platelet count of 159 000 per mL. Mean time from diagnosis to administration of IVIG was 18 days. Thrombosis was identified in 32% of patients. About 77% patients improved: platelet count >100 000 per mL or cessation of thrombosis following use of IVIG.	"Logistic regression did not identify any factors that predicted IVIG response (p>0.05). No thrombotic events or other adverse events were noted with use of IVIG."
CI, confidence interval; ITP, immun thrombocytopeni; IVIG, intravenøst immunglobulin; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio;								

Tabell 7. *Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene innen nevrologiske sykdommer*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Lunn 2016 (68)	February 2016	8 RCT	236 patients with anti-myelin-associated glycoprotein antibody-associated demyelinating peripheral neuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance, any severity	Any type of immune therapy	• Improvement in disability • Change in impairment • Subjective clinical scores • Electrophysical parameters	8 to 12 months	Two trials of IVIG had comparable interventions and outcomes, but both were short-term trials.	"IVIG has a statistically but probably not clinically significant benefit in the short term."
Ortiz-Salas 2016 (75)	February 2014	29 studies: 9 RCT, 2 prospective studies, 10 retrospective studies, 2 cohort studies, 1 crossover trial, 5 not specified	4657 patients (4 to 85 years old) with autoimmune neurologic diseases GBS (2545) or MG (2112)	IVIG vs plasma exchange	• Efficacy: GBS Hughes scale improvement • Efficacy: change in myasthenia muscle score or quantitative MG score • Length of hospital stay • Ventilator support time • Adverse effects	2-4 weeks	No evidence of statistical difference favoring plasma exchange or IVIG was found. Sensitivity analysis did not change these results. No evidence for difference in efficacy or safety between the two therapies was found. Hospital stay length and ventilator support time were different between GBS and MG.	"There is no evidence for superiority in the efficacy or safety of immunoglobulin or plasmapheresis in the management of GBS and MG. However, caution should be exercised in the interpretation of these results given the limitations in the quality of the evidence and the heterogeneity of the studies."
Gadian 2017 (30)	September 2015	65 studies: 6 RCT, 54 case-	Paediatric neurological conditions:	IVIG vs no treatment or plasmapheresis or supportive care	• Short- and long-term effects	Not reported	IVIG reduces recovery time in GBS (grade B). IVIG is as effective as corticosteroids in CIDP (grade C), and as effective as	"IVIG is relatively well tolerated compared with plasma exchange, and long-term steroid use can also have significant side

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		series, 5 cohort studies	- Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) - Multiple sclerosis - Guillain-Barré syndrome (GBS) - Myasthenia gravis (MG) - Encephalitis and autoimmune encephalitis - Acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM)		Disability scores		tacrolimus in Rasmussen syndrome (grade C). IVIG improves recovery in acute disseminated encephalomyelitis (grade C), reduces mortality in acute encephalitis syndrome with myocarditis (grade C), and improves function and stabilizes disease in MG (grade C). IVIG improves outcome in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (grade C) and opsoclonus-myoclonus syndrome (grade C), reduces cataplexy symptoms in narcolepsy (grade C), speeds recovery in Sydenham chorea (grade C), reduces tics in selected cases of Tourette syndrome (grade D), and improves symptoms in paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (grade B).	effects. IVIG therefore remains an expensive but important treatment modality, and there is evidence of its effectiveness in a variety of neuroinflammatory conditions. IVIG is a useful therapy in selected neurological conditions.” “We recommend that IVIG should be considered in GBS, to speed recovery [...]. We recommend that IVIG and corticosteroids may be considered in the initial management of CIDP to improve response [...]. We recommend that IVIG, corticosteroids, and plasma exchange may be considered in myasthenia gravis [...]. We recommend that IVIG and corticosteroids may be considered in ADEM to improve recovery [...]. We recommend that IVIG or other immunomodulation may improve outcome in N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis [...].”
Gugou 2017 (51)	Not reported	2 RCT	38 patients (1-16 years old) with encephalitis	IVIG vs tacrolimus (one study)	Any clinical improvement	2 to 54 months	No clear superiority to other treatments was found in children treated with IVIG for encephalitis. No serious adverse effects were reported. Neutralizing antibody titres increased significantly in children with Japanese encephalitis who received IVIG.	“None of the identified studies in our review revealed a clear eminence of [IVIG] with regards to clinical prognosis of encephalitis in pediatric patients.” “Whilst awaiting the results of large scale studies, administration of [IVIG] could be justified in refractory child epilepsy. Otherwise, its use should be guided by the

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							Immunomodulatory therapies prevented epilepsy and slowed down tissue loss in children with Rasmussen encephalitis.	individual needs of each child, depending on the underlying neurological disease."
Racosta 2017 (81)	February 2016	8 studies: 2 retrospective studies, 6 prospective studies with control groups	138 patients with multifocal motor neuropathy (MMN) or CIDP	IVIG or SCIG	- Muscle strength - Adverse effects	4 months to 2 years	No significant differences in muscle strength outcomes in MMN and CIDP were found with SCIG (MMN: effect size 0.65, 95% CI: -0.31 to 1.61; CIDP: effect size 0.84, 95% CI: -0.01 to -1.69). SCIG showed a 28% reduction in relative risk of moderate and/or systemic adverse effects (95% CI: 0.11 to 0.76).	"This systematic review and meta-analysis suggests that there are no differences in the efficacy of IVIG versus SCIG for treating CIDP and MMN. SCIG was safer and seemed to require similar dosages to IVIG, although more information is needed in this regard."
Sala 2018 (85)	July 2017	11 studies: 1 cross-over trial, 8 prospective studies, 2 retrospective studies	194 patients with autoimmune neuromuscular diseases including inflammatory myopathies, CIPD, MMN, myositis and MG	SCIG vs IVIG	- Overall neuropathy limitations scale (ONLS) - Muscle strength and disability - Health-related quality of life - Patients' perceptions and satisfaction with the treatment	3 to 33 months	For the maintenance of muscle strength, ONLS data from 100 patients with MMN or CIDP pooled together showed that switching to SCIG led to significant improvement ($p=0.002$). Medical Research Council Scale for muscle strength data from 140 patients with a wider range of disorders showed a small but significant improvement in overall strength in the SCIG group ($p<0.0001$). Data from 49 patients suffering from MMN, CIDP and other myopathies demonstrated a small but significant increase in health-related quality of life ($p<0.0001$). A significant improvement in patient satisfaction was found when comparing	"This is the first analysis showing that SCIG is more effective than IVIG in improving patient reported outcomes in autoimmune neuromuscular disease."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							119 patients' responses to the Life Quality Index questionnaire (p<0.0001).	
Adiao 2020 (39)	January 2019	5 cases and case-series	34 patients with MG	SCIG	- Functional disability score - Adverse events	4 weeks to 6 months	The functional disability scores of adult MG patients after SCIG administration showed consistent improvement. Headache and local site injection reactions were the most common reported adverse events.	"The evidence from limited uncontrolled studies gathered in this review showed that SCIG may improve functional disability in patients with MG. Local and mild adverse events were reported with its administration, but no systemic and serious adverse events were noted."
Lewis 2020 (65)	December 2019	15 RCT	730 patients with CIDP	IVIG or SCIG vs placebo	- Inflammatory neuropathy cause and treatment - Medical Research Council sum score - Average muscle score - Disability score - Neurological disability score - Rankin scale - Grip strenght - Placebo effect	6 to 32 weeks	Published trials in CIDP with stability or deterioration as primary endpoints had a mean non-deterioration (placebo effect) of 43%, while trials with a primary endpoint of improvement had a placebo response of only 11%.	"Our findings demonstrate the consistency of the placebo effect across CIDP studies irrespective of treatment, outcome measures, subject demographics, and study size."
Querol 2020 (80)	May 2019	66 studies: 9 epidemiological,	Number of patients with CIDP not reported	- IVIG - SCIG - Corticosteroids	- Burden of illness - Function	Not reported	IVIG generally had high rates of treatment response (44% to 91% response rates across 11 studies) relative to placebo. Three studies reported on the clinical	"This first systematic review of CIDP burden of illness demonstrates the high physical and psychosocial burden of this rare disease. Future research is required to

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		7 humanistic burden, 42 current treatments, 8 economic burden		- Plasma exchange - Immunosuppressants - Immuno-modulators	- Time to first CIDP relapse - Quality of life - Safety		stability of patients with CIDP after commencing SCIG, with all studies finding that the majority of patients were clinically stable or improved (83% to 100%). 53% to 88% of patients preferred SCIG to IVIG in three studies.	fully characterise the burden of CIDP, and to understand how appropriate treatment can mitigate burden for patients and healthcare systems."
Guo 2019 (52)	November 2018	18 case reports	23 patients with GBS and acute transverse myelitis	Immune therapies: the most common treatment (56.5%) was a combination of immunoglobulin and steroids	- Respiratory failure - Pain	Not reported	6 of the 13 patients who received IVIG with steroids had favorable outcome. 3 of 3 patients who received treatment with IVIG and steroids combined with plasma exchange or cyclophosphamide had only partial clinical recovery.	"The combined use of IVIG and steroids was the most frequent treatment. However, less than half of the patients responded positively to treatment."
Santoro 2018 (87)	April 2017	39 case reports	52 patients (median 10 years old) with Bickerstaff's brainstem encephalitis	- Supportive care - IVIG - Steroids with or without IVIG - Acyclovir - Antibiotics - Plasmapheresis with or without IVIG	Resolution of symptoms	Not reported	Overall, patients treated with immunotherapy (IVIG, steroids or plasmapheresis) had shorter median time to resolution of symptoms compared to supportive therapy ($p=0.277$). Post-hoc t tests revealed a trend towards use of immunotherapy against supportive care alone ($p=0.174$).	"Our study identified clinical, radiologic, and treatment features that may hold prognostic value for children with Bickerstaff's brainstem encephalitis. The role of immunotherapy remains under investigation but may prove of utility with further, randomized controlled studies in this rare disease."
Marino 2020 (70)	January 2020	27 studies without controls (not specified, 3 studies on therapy)	236 children with Bickerstaff's brainstem encephalitis	- IVIG, - Steroids - Plasmapheresis - Supportive care	Resolution of symptoms	Not reported	Overall, patients treated with any type of immunotherapy (IVIG, steroid or plasmapheresis) demonstrated faster resolution of symptoms than supportive care.	"Immunoglobulin therapy generally achieves a good response."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Costello 2019 (48)	May 2016	2 RCT	95 patients with acute multiple sclerosis relapse	IVIG with intravenous methylprednisol vs placebo + intravenous methylprednisol	- Efficacy - Safety - Quality of life	6 months	IVIG showed inconsistent efficacy. Across treatment groups, Expanded Disability Status Scale improvements were small and inconsistently greater for those receiving IVIG with intravenous methylprednisol versus those receiving intravenous methylprednisol only.	"Contemporary evidence generation for all relapse treatments of interest, across efficacy, safety, and quality of life outcomes, is still needed."
Olyaeemanesh 2016 (73)	November 2014	6 RCT	537 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis	IVIG vs placebo	Progression of the disease	9 to 24 months	Meta-analysis showed a significant beneficial effect on proportion of relapse-free patients (OR: 1.693; 95% CI: 1.205 to 2.380), on the proportion of patients who improved (OR: 2.977; 95% CI: 1.769 to 5.010; p=0.0001) and deteriorated between placebo and IVIG-treated patients (OR: 0.522; 95% CI: 0.330 to 0.827; p=0.006). There was a statistically significant reduction in the annual relapse rate in the IVIG group compared to placebo (SMD: -0.218; 95% CI: -0.412 to -0.024; p=0.028). Meta-analysis did not show significant differences between Expanded Disability Status Scale changes from baseline (SMD: -0.025; 95% CI: -0.211 to 0.161; p=0.860).	"IVIG can be considered as an alternative therapeutic option, second-line therapy or adjuvant therapy, considering its beneficial effects (high tolerance, need to be injected with longer intervals, etc.) for treating relapsing-remitting MS patients."
Rosa 2018 (83)	Not reported	11 retrospective observational studies (6	380 women with multiple sclerosis post partum; 72	Postpartum IVIG vs no treatment or other treatment	Relapse	6 to 12 months	The odds of a relapse in the first 6 months after delivery were 59% lower in the postpartum IVIG treatment group than in the control group (effect size 0.41, 95% CI:	"The therapeutic effect of IVIG for prevention of postnatal relapses in MS could not be clearly established in this systematic review and meta-analysis."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		with control group included in quantitative meta-analysis)	women in quantitative analysis				0.25 to 0.70, $p < 0.001$; $I^2 = 20\%$, $Q = 7.53$, $p = 0.27$). The unadjusted NNT for the two analyses were 5.8, respectively.	

ADEM, Akutt demyeliniserende encefalomyelitt; **CI**, confidence interval; **CIDP**, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **GBS**, Guillain-Barré syndrom; **MG**, Myasthenia gravis; **MMN**, multifokal motorisk nevropati; **MS**, multippel sklerose; **NNT**, number needed to treat; **OR**, odds ratio; **ONLS**, overall neuropathy limitations scale; **RCT**, randomized controlled trial; **SCIG**, subkutan immunglobulin; **SMD**, standardized mean difference;

Tabell 8. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen revmatologiske sykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Zerdes 2017 (96)	December 2016	1 double-blinded placebo controlled trial	15 dermatomyositis patients	IVIG infusions after prednisone Vs placebo	Muscle strength	Not reported	One trial involving 15 patients treated with IVIG infusions after prednisone showed clinical improvement in muscle strength. Adverse events included: nausea, flu-like symptoms, rash, myocardial infraction, aseptic meningitis.	"IVIG is an effective second-line therapy for refractory dermatomyositis cases." "[IVIG] could be a promising [treatment] alternative in prednisone-resistant cases."
Callander 2018 (46)	February 2015	60 studies: 18 case series and 42 case reports	153 adults with clinically amyopathic dermatomyositis	- Topical treatments - Dapsone - Antimalarials - IVIG - Nonsteroidal oral immunosuppressants	- Complete clearance of cutaneous signs - Partial improvement of cutaneous signs	Average 6 months	Hydroxychloroquine is the most commonly prescribed treatment for clinically amyopathic dermatomyositis. 70% of patients had complete clearance of their rash after a mean of 5.3 monthly cycles. The majority of patients who improved from IVIG showed some improvement after the first 1-2 monthly cycles. Side-effects were headache, nausea, fever and hypertension.	"In comparison with other treatments, intravenous immunoglobulin led to improvement or remission in the highest proportion of patients included in our review."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				• Biological therapies	• Adverse effects			
Chen 2016 (47)	July 2015	17 studies: 8 RCT, 9 non-RCT	2746 patients with Kawasaki disease	• Corticosteroid therapy • IVIG • Combinations	• Coronary artery abnormalities • Duration of fever • Adverse events	Not clearly reported	The rate of coronary artery abnormalities was significantly lower in adjunctive corticosteroids therapy than in IVIG therapy (OR: 0.424; 95% CI: 0.270 to 0.665). Subgroup analysis, including studies using corticosteroids plus IVIG as initial therapy, showed better coronary artery abnormality prevention than IVIG alone (OR: 0.320; 95% CI: 0.183 to 0.560). This benefit was not found in a subgroup of studies using corticosteroids as rescue therapy. Patients predicted at baseline to be at high risk of IVIG resistance seemed to have the greatest benefit from adjunctive corticosteroid therapy regarding coronary artery abnormality prevention (OR: 0.240; 95% CI: 0.123 to 0.467). Adjunctive corticosteroid therapy was associated with a more rapid resolution of fever than IVIG alone. Sensitivity analysis further demonstrated good stability of this pooled effect.	"This study highlights the importance of timing to prevent coronary artery complication in treating [Kawasaki disease]. High-risk patients [...] benefit greatly from a timely and potent adjunctive corticosteroid therapy strategy." "Corticosteroid therapy strategy was also correlated with a more rapid resolution of fever, and the merit of corticosteroids was conferred without an increased risk of adverse events relative to IVIG therapy."
Crayne 2019 (49)	November 2017	8 studies: 3 RCT, 2 prospective studies with control group,	388 children (0 months to 18 years old) with Kawasaki disease refractory to and remained febrile	Second-line monotherapy: either a second IVIG dose, intravenous	• Fever resolution within 36 h of completion of second-line therapy • Coronary artery outcomes	4 to 8 weeks	Fever resolution was comparable between IVIG (72%) and intravenous methylprednisolone (73%). Infliximab (88%) significantly increased fever resolution by approximately 20% compared to IVIG re-dose (RR: 1.2; 95% CI: 1.1 to 1.4; p=0.03) and intravenous methylprednisolone (RR: 1.2; 95% CI: 1.0 to 1.5; p=0.04).	"This combined analysis was limited due to variability in design and data reporting methods between the studies and risk of bias. In the absence of a clinical trial, infliximab monotherapy as second-line treatment should be considered in patients who fail to respond to initial IVIG."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		3 retrospective studies with control group	after initial IVIG treatment	methylprednisolone or infliximab	Adverse events		The clinical significance of differences in coronary outcomes remains unclear.	This conclusion is based on a systematic review of the literature with pooled outcome data analysis suggesting infliximab is more effective in fever resolution compared to a second IVIG dose and intravenous methylprednisolone."
Yan 2020 (94)	July 2019	14 studies: 2 prospective cohort studies, 10 retrospective studies, 2 case-control studies	70,396 children (0 to 18 years old) with Kawasaki disease	IVIG (early vs late treatment)	- Coronary artery lesion - Response to treatment	0 days to 8 weeks and annually	Early IVIG intervention can lead to an increased risk of IVIG unresponsiveness (OR: 2.24; 95% CI: 1.76 to 2.84; p=0.000). Studies in Japan found no significant difference in development of coronary artery lesions (OR: 1.27; 95% CI: 0.98 to 1.64; p=0.074). Studies in China (OR: 0.73; 95% CI: 0.66 to 0.80; p=0.000) and the USA (OR: 0.50; 95% CI: 0.38 to 0.66; p=0.000) showed a reduced risk of coronary artery lesions with early IVIG treatment.	"At present, the evidence does not support the treatment with IVIG in the early stage of the onset of [Kawasaki disease]. But, early IVIG treatment could be a protective factor against the development of [coronary artery lesions], which needs to be further clarified."
Lu 2021 (67)	July 2019	16 studies: 9 studies with controls, 7 single arm studies (study design not specified)	429 patients with Kawasaki disease	Infliximab (IFX) vs IVIG vs IFX plus IVIG vs polyethylene glycol treated human immunoglobulin	- Adverse events - Artery damage - Length of hospital stay - Coronary artery aneurism	Not reported	Compared with IVIG, IFX or IFX plus IVIG had significantly less adverse events, including fever, changes in lip and oral cavity and/or cervical lymphadenopathy. White blood, neutrophil and C-reactive protein levels were reduced and the platelet counts, alanine aminotransferase levels and Z-scores were increased in the IFX and IFX plus IVIG groups compared with the IVIG- and polyethylene glycoltreated human immunoglobulin-treated groups.	"IFX or IFX plus IVIG exhibited improved clinical efficacy in the treatment of Kawasaki disease compared with that of IVIG or polyethylene glycol treated human immuno-globulin. However, as a limited number of studies was included in the current study, the findings should be verified further."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Humă 2020 (55)	March 2018	13 case reports and case series	62 patients with Sjögren syndrome and peripheral neuropathy	Glucocorticoids, rituximab, azathioprine, mycophenolic acid, cyclophosphamide, methotrexate, plasma-pheresis or IVIG (22 pas)	Clinical evaluation or patient scales, most frequently Visual Analogue Scale	1 month to 7 years	Of those 22 treated with IVIG, 18 patients improved (82%), and 4 stabilized (18%).	"There is only low level evidence (retrospective case reports and case series). In most cases, IVIG treatment in patients with peripheral neuropathies and Sjögren syndrome resulted in clinical improvement, while other therapies, such as rituximab, corticosteroids and cyclophosphamide proved to be useful in a handful of cases."
MacIsaac 2018 (69)	July 2016	95 studies: 86 observational studies (not specified), 9 RCT	4584 patients with autoimmune diseases: ITP, systemic lupus erythematosus, pemphigus vulgaris, Sjögren's syndrome, MG and CIDP	Rituximab vs placebo or IVIG	Efficacy and safety	6 months	Among randomized trials, response rates were higher with rituximab than IVIG (relative risk: 1.38; 95% CI: 1.05 to 1.83). One randomized trial demonstrated a greater improvement in manual muscle testing scores with rituximab compared to IVIG in patients with refractory MG.	"Rituximab is an immune-modulating agent with biologic activity across many autoimmune conditions. Our data support the use of comparative trials with broad eligibility criteria to evaluate rituximab as an alternative to IVIG in autoimmune diseases."
Wijetil-leka 2019 (93)	September 2018	9 studies: 5 retrospective cohort studies, 2 prospective cohort studies, 2 case series	2049 patients with hypogammaglobulinemia after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease (58 received immunoglobulin	Immunoglobulin replacement therapy	Hypogammaglobulinemia	Not reported	The literature highlights the induction of a sustained antibody deficiency, risk factors for hypogammaglobulinemia after B-cell targeted therapies including low baseline serum immunoglobulin G levels, how to monitor patients for the development of hypogammaglobulinemia and the limited evidence available on intervention thresholds for commencing immunoglobulin replacement therapy.	"We have assessed the role of [immunoglobulin replacement therapy] in the management of [B-cell targeted therapy]-induced secondary hypogammaglobulinemia in [autoimmune rheumatic disease]. At present there are few studies focused on [B-cell targeted therapies] and these are mostly retrospective cohort studies. The main limitations are the small numbers of such patients receiving [immunoglobulin replacement therapy] in

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
			replacement therapy)					these studies, and the lack of randomised controlled trials."
Walters 2015 (91)	July 2015	1 RCT (of 31 included studies)	34 received IVIG or placebo (2217 patients with renal vasculitis)	• Plasma exchange • Cyclophosphamide • Rituximab • Mycophenolate mofetil • Lymphocyte apheresis • Immuno-adsorption • IVIG • Placebo	Effect/ treatment response	IVIG response rate at three months	IVIG demonstrated a therapeutic response in more patients at three months when compared with placebo (RR: 2.33, 95% CI: 1.18 to 4.61). Response was defined as a reduction in Birmingham Vasculitis Activity score BVAS of > 50%. Clinical benefit was not demonstrated beyond 3 months. There was no significant difference in death or relapse rate.	"IVIG is useful [for use in vasculitis] but only as a short-term measure."

CI, confidence interval; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; IFX, infliximab; ITP, immun thrombocytopeni; IVIG, intravenøst immunoglobulin; MD, mean difference; MG, Myasthenia gravis; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio; SCIG, subkutan immunoglobulin; SMD, standardized MD;

Tabell 9. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen hudsykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Micieli 2018 (71)	June 2017	29 case series	339 patients with livedoid vasculopathy	• Anticoagulants • Antiplatelets • Anabolic steroids • Thrombolytics	Effects and safety	0 to 216 months	Intravenous immunoglobulin was the third most commonly used monotherapy. Anticoagulants were the most commonly used monotherapy, achieving a positive	"A variety of treatments with varying degrees of success have been used to treat livedoid vasculopathy. Randomized clinical trials should be performed in the

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				• Hyperbaric oxygen • IVIG • Vitamin supplement • Ultraviolet light • Combinations			response in 62 of 63 patients (98%). Anabolic steroids and antiplatelets were the second, and fourth most commonly used treatments, respectively. All of these therapies were associated with good clinical outcomes. Adverse events were reported in 5 of 31 patients (16%).	future to better establish these treatments in clinical practice."
Shimizu 2019 (89)	January 2018	9 studies: 6 prospective studies, 1 RCT, 1 case-control study, 1 retrospective study	184 patients with anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis	IVIG	Effect	Up to 6 months	Reductions in Birmingham Vasculitis Activity Score (SMD: 1.7; 95% CI: 2.66 to 0.73; p=0.0006), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (SMD: 0.72; 95% CI: 1.13 to 0.31; p=0.0006) and C-reactive protein (SMD: 0.92; 95% CI: 1.49 to 0.35; p=0.002) within 6 months after administration of IVIG were found.	"IVIG was associated with rapid improvements in disease activity and the related biomarkers in patients with active antibody-associated vasculitis. The therapeutic efficacy of IVIG was apparent within half a month."
Huang 2016 (54)	April 2016	11 studies: 2 prospective studies without control, 3 retrospective studies with control, 6 retrospective studies without control	240 patients with toxic epidermal necrolysis (TEN)	IVIG with or without glucocorticoids	Mortality	Not reported	4 of 11 studies did not report a significant improvement in mortality with IVIG. 5 studies supported the use of IVIG for TEN. In one study, the standardized mortality ratio with IVIG was higher than in the supportive care control group. One study reported a lower standardized mortality ratio for IVIG compared to steroids.	"IVIG was found to be ineffective in reducing mortality in TEN patients, even at higher doses [...] However, IVIG may still have a role in treating Stevens-Johnson syndrome (SJS)/TEN patients, either as a component of combination therapy or in [...] patients with sepsis in whom systemic immunosuppressant is inappropriate. A prospective RCT study is absolutely required to validate the clinical benefit of IVIG treatment in SJS and TEN."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Pejčić 2021 (78)	March 2020	25 case reports and case series	27 patients (2 to 27 years old) with SJS/TEN who had received macrolide antibiotics	Corticosteroids, IVIG	- Improvement - Recovery - Survival	2 days to 3 weeks	22 of 27 patients survived, 3 died, for 2 survival was not specified. All patients received some form of supportive and symptomatic care. 5 patients received IVIG, 12 patients received systemic corticosteroids, 2 received both.	"Acute active management is controversial, and there is little consensus on medical interventions because of the lack of high-level evidence that any treatment (such as systemic corticosteroids and IVIG) is superior to supportive care alone."
CI , confidence interval; IVIG , intravenøst immunglobulin; MD , mean difference; OR , odds ratio; RCT , randomized controlled trial; RR , risk ratio; SJS , Stevens-Johnson syndrom; SMD , standardized MD; SCIG , subkutan immunglobulin; SMD , standardized MD; TEN , toksisk epidermal nekrolyse								

Tabell 10. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen infeksjonssykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Bhatta-charjee 2020 (42)	August 2020	23 studies (study design not specified)	45 confirmed COVID-19 patients presenting with new-onset immune thrombocytopenia, one case of Evans syndrome (13 received IVIG)	- IVIG (29% of patients) - Glucocorticoids (22% of patients) - Glucocorticoids with IVIG (24.5% of patients) - Thrombopoietin receptor agonists	- Complete response - Response - Numbers of deceased - Relapse	Days to complete response (median 8 days)	30 patients (67%) had complete response, 8 (18%) had response, 3 deceased, 4 relapsed: 3 after complete response, 1 after response.	"In the study population, 26 patients had complete response and 8 patients showed only response to treatment according to study definition."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Juul 2020 (59)	November 2020	82 RCT	40 249 patients (all ages) with COVID-19 (93 received IVIG)	Any intervention: • Corticosteroids • Remdesivir • IVIG • Tocilizumab • Bromhexidine • Hydrochloroquine • Lopinavir-ritonavir	• All cause mortality • Admission to intensive care • Mechanical ventilation • Renal replacement therapy • Quality of life • Serious and non-serious adverse events	5 to 60 days	Meta-analysis showed evidence of a beneficial effect of IVIG versus control on all-cause mortality (RR: 0.40; 95% CI: 0.19 to 0.87; p=0.02; I ² : 0%) based on two trials, very low certainty. Trial sequential analysis (required information size not reached) showed that this analysis was severely underpowered to confirm realistic intervention effects.	"No evidence-based treatment for COVID-19 currently exists. Very low certainty evidence indicates that corticosteroids might reduce the risk of death, serious adverse events, and mechanical ventilation; that remdesivir might reduce the risk of serious adverse events; that intravenous immunoglobulin might reduce the risk of death and serious adverse events; that tocilizumab might reduce the risk of serious adverse events and mechanical ventilation; and that bromhexidine might reduce the risk of non-serious adverse events. More trials with low risks of bias and random errors are urgently needed."
Jingyi 2020 (57)	March 2020	6 studies: 1 RCT, 4 case series, 1 case report	198 patients (both adults and children) with COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome or Middle East Respiratory Syndrome	IVIG vs placebo or no treatment	• Risk of death • Severity of disease • Incidence of nosocomial infection • Duration of hospitalization • Clinical symptoms • Absorption of lung lesions • Improvement in abnormal	Not clearly reported	One case series showed that survival with acute respiratory distress syndrome was not improved by IVIG. One case report showed high-dose IVIG improved the outcome of COVID-19 adults. Three observational studies showed inconsistent results of the effect of IVIG on severe acute respiratory syndrome patients. One RCT showed that IVIG did not reduce mortality or the incidence of nosocomial	"The existing evidence is insufficient to support the efficacy or safety of IVIG in the treatment of COVID-19."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					biochemical indicators • Adverse effects		infection in adults with severe acute respiratory syndrome. The quality of evidence was low or very low.	
Kim 2020 (62)	August 2020	110 studies: 40 RCT, 70 observational studies (study design not specified)	49,569 patients with COVID-19 (3 studies with IVIG, number of patients unknown)	Any intervention: • Corticosteroids • Tocilizumab • Anakinra • IVIG • Convalescent plasma • Remdesivir • Hydroxychloroquine	• Mortality • Progression to severe disease • Viral clearance rate • QT prolongation • Fatal cardiac complications • Non-cardiac serious adverse events	Not reported	High-dose IVIG (OR: 0.13; 95% CI: 0.03 to 0.49, p=0.003), ivermectin (OR: 0.15; 95% CI: 0.04 to 0.57; p=0.005) and tocilizumab (OR: 0.62, 95% CI: 0.42 to 0.90, p=0.012) were associated with reduced mortality rates.	"In this NMA (network meta-analysis), we found that anti-inflammatory agents [...], convalescent plasma, and remdesivir were associated with improved outcomes of hospitalized COVID-19 patients." "Only 29% of current evidence on pharmacological management of COVID-19 is supported by moderate or high certainty and can be translated to practice and policy; the remaining 71% are of low or very low certainty and warrant further studies to establish firm conclusions."
Pei 2020 (77)	April 2020	6 studies: 5 retrospective observational studies, 1 RCT	1142 patients with COVID-19 (308 patients received IVIG)	• Antiviral agents • Glucocorticoids • Antibiotics • IVIG	Survival	22 to 40 days	Pooled results from retrospective studies show a survival benefit from antiviral agents (OR: 0.42; 95% CI: 0.17 to 0.99; p=0.048; I ² : 82.8%). One RCT found no effects of an antiviral agents on mortality (RR: 0.77; 95% CI: 0.45 to 1.3; p=0.33). Glucocorticoid use led to an increased risk of death (OR: 2.43; 95% CI: 1.44 to 4.1; p=0.001; I ² : 61.9%).	"With the varied heterogeneities across interventions, the current evidence indicated a probable survival benefit from antiviral agent use and a harmful effect of glucocorticoids in patients with COVID-19. Neither [...] antibiotics nor [IVIG] were associated with [a] survival benefit in this population."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							Antibiotics did not significantly affect mortality (OR: 1.13; 95% CI: 0.67 to 1.89; $p=0.64$; I^2: 0%). IVIG did not significantly affect mortality (OR: 2.66; 95% CI: 0.72 to 9.89; $p=0.14$; I^2: 93.1%).	
Abdel-rahman 2021 (37)	September 2020	136 studies: 19 with immunoglobulin therapy (study design not specified)	102,345 patients with COVID-19 (number of patients who received IVIG unknown)	• Antibiotics • Antivirals • Corticosteroids • Chloroquine or hydroxy-chloroquine • Tocilizumab • Interferons • Immunoglobulins • Renal replacement therapy	Any clinical outcome including mortality	Not reported	IVIG did not significantly affect mortality (RR: 2.81; 95% CI: 0.00 to 80697.01; I^2 : 96%).	"[A]ntibiotics, antivirals, chloroquine or hydroxychloroquine, corticosteroids, tocilizumab, [renal replacement therapy] and immunoglobulins did not show any significant impact on COVID-19 patients' mortality.
Kaushik 2020 (60)	July 2020	16 case studies and case series	655 participants (3 months to 20 years old) with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19	IVIG and corticosteroids	• Hospitalization • Intensive care unit admission • Complications or death	Not reported	IVIG treatment of was used in 410 (63%) MIS-C patients, corticosteroids in 321 (49%), anakinra in 51 (8%), tocilizumab in 43 (6.5%), remdesivir in 19 (3%), infliximab in 8 (1.2%), and plasma therapy in 3 children. One patient received hydroxychloroquine. 41 (7%) patients required a second dose of IVIG, due to ongoing fever.	"This systematic review delineates and summarizes clinical features, management, and outcomes of MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection. Although most children required intensive care and immunomodulatory therapies, favorable outcomes were reported in the majority with low-mortality rates."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Iro 2017 (56)	September 2016	3 RCT	138 children (6 weeks to 17 years) with acute or subacute encephalitis	IVIG vs placebo or standard care	Efficacy and safety	Up to 6 months	No significant difference between IVIG and placebo when used in the treatment of children with Japanese encephalitis: significant disability (RR: 0.75, 95% CI: 0.22 to 2.60; p=0.65) and serious adverse events (RR: 1.00, 95% CI: 0.07 to 14.05; p=1.00)	"The findings suggest a clinical benefit of adjunctive IVIG treatment for children with viral encephalitis for some clinical measures [...]. For children with Japanese encephalitis, IVIG had a similar effect to placebo when assessing significant disability and serious adverse events. Despite these findings, the risk of bias in the included studies and quality of the evidence make it impossible to reach any firm conclusions on the efficacy and safety of IVIG as add-on treatment for children with encephalitis."
Hua 2018 (53)	April 2018	3 RCT	197 patients with necrotizing soft tissue infections	IVIG versus placebo (1 study)	• Mortality • Adverse events • Long term morbidity • Serious adverse events	30 days	One trial of 100 randomised participants assessed IVIG as an adjuvant drug, given at a dose of 25 g/day, compared with placebo, for 3 consecutive days. No clear difference between IVIG and placebo was found in terms of mortality within 30 days (RR: 1.17, 95% CI: 0.42 to 3.23) or serious adverse events in the intensive care unit (RR: 0.73, 95% CI: 0.32 to 1.65) (low-certainty evidence).	"We found very little evidence on the effects of medical and surgical treatments for [necrotizing soft tissue infections]. We cannot draw conclusions regarding the relative effects of any of the interventions on 30-day mortality or serious adverse events due to the very low quality of the evidence."
Busani 2016 (45)	March 2015	18 RCT	2333 patients with sepsis and septic shock	IVIG	Mortality	Mostly 28 days (range from 7 to 70 days)	IVIG reduced the mortality risk of septic patients (OR: 0.50, 95% CI: 0.34 to 0.71, I ² : 44.68%).	"Our study showed that the use of intravenous Ig therapy in adult septic patients may have a rationale and seems to be associated with a reduced mortality. Anyway, the treatment effect generally tended to be smaller or less consistent if considering only those studies that were

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
								deemed adequate on each indicator. So, the available evidence is not clearly sufficient to support the widespread use of [immunoglobulin] in the treatment of sepsis."
Yang 2019 (95)	February 2019	13 RCT	1041 patients with sepsis and septic shock	Any type of IVIG vs placebo, no immunoglobulin or other types of IVIG	• Mortality • Adverse events	Mostly 28 days (range from 9 to 70 days)	Random-effects model estimate of the effect of IVIG on all cause mortality: overall OR: 0.61, 95% CI: 0.41 to 0.92; p=0.018.	"On the basis of the available data, IVIG treatment is likely to reduce the all-cause mortality of patients with sepsis, and the highest total dose range (1.5-2.0 g/kg) is likely the optimal dose of administration."
Khajuria 2020 (61)	2018	9 case studies	41 pediatric patients with postburn toxic shock syndrome (9 months to 9 years)	IVIG: 11 cases (27.5%); intravenous antibiotics: 38 cases (95%); fresh-frozen plasma: 16 cases (40%)	Survival/death	Not reported	The mean number of days postburn presentation of toxic shock symptoms was 2.5 days (range 1 to 7 days). The most common presenting symptoms were fever (75%), rash (70%), diarrhea and/or vomiting (52.5%). IVIG was administered in 11 cases (27.5%).	"It is fundamental that appropriate diagnostic and management guidelines are developed. Furthermore, this case highlights the importance of education patients' carers and health professionals of key symptoms to be wary of postburn."
Zhang 2020 (97)	March 2020	10 RCT	681 patients with sepsis and thrombocytopenia	Recombinant human thrombopoietin vs conventional antibiotic therapy and IVIG	• Platelet levels • Mortality • Level of coagulation • Hepatic and renal function • Blood transfusion • Length of intensive care unit stay	7 to 28 days	Compared with conventional antibiotic therapy combined with IVIG, the pooled results showed that recombinant human thrombopoietin associated with an improvement of platelet counts 7 days after treatment initiation (SMD: 0.86; 95% CI: 0.54 to 1.17; p<0.001) and reduced need for blood transfusions. There were no differences in 28-day mortality and length of intensive care unit stay.	"Current evidence [shows that recombinant human thrombopoietin] could increase [platelet counts] on 7th day of treatment and reduce the transfusion volume of blood products in sepsis-related thrombocytopenia during hospitalization. The conclusions are needed to be verified indeed by more multicenter RCTs due to the limitation of the included studies."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Robinson 2020 (82)	November 2019	3 RCT	103 adult patients and 83 children with viral myocarditis	IVIG vs albumin or no treatment	- Event-free survival - Overall survival - Improvement in left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular shortening fraction and functional capacity - Side effects - Complete recovery - Hospitalization	6 to 12 months	Adults: The effect of IVIG treatment on left ventricular ejection fraction after 12 months (pooled MD: -0.01, 95% CI: -0.06 to 0.05) is uncertain. The effect of IVIG on functional capacity, assessed by peak oxygen consumption at 12 months (MD: -0.80, 95% CI: -4.57 to 2.97) is uncertain. The results for infusion-related side effects were also uncertain (RR: 20.29, 95% CI: 1.25 to 329.93). The evidence for complete recovery after IVIG treatment is uncertain (RR: 0.46, 95% CI: 0.19 to 1.14). Children: The evidence for overall survival after 6 months (relative risk of death: 0.48, 95% CI: 0.20 to 1.15) was uncertain. The evidence for improvement in left ventricular end-diastolic diameter (MD: -4.00, 95% CI: -9.52 to 1.52) and left ventricular shortening fraction (no data) after 6 months was uncertain.	"Evidence from two trials of very low certainty and with unclear risk of bias provides contradictory evidence on the use of IVIG in the treatment of adults with presumed viral myocarditis. One trial reported that use of IVIG results in longer survival time after 60 days, whilst the other trial found that IVIG does not provide an appreciable benefit. The evidence of a difference in event-free or overall survival, [left ventricular end-diastolic diameter], or [left ventricular shortening fraction] is of very low certainty in a single paediatric trial with a low risk of bias." "Until higher-quality studies with low risk of bias and larger sample sizes have demonstrated benefit in a particular group of patients, the evidence for treatment with IVIG for presumed viral myocarditis is uncertain. Further studies of the pathophysiology of myocarditis would lead to improved diagnostic criteria, which would facilitate future research."

CI, confidence interval; **COVID-19**, coronavirus disease of 2019; **IVIG**, intravenous immunoglobulin; **MD**, mean difference; **MIS-C**, multisystem inflammatory syndrome in children; **OR**, odds ratio; **RCT**, randomized controlled trial; **RR**, risk ratio;

Tabell 11. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen maligne sykdommer, behandling av solide svulster og transplantasjoner*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Finkel 2020 (50)	April 2019	11 case studies	32 cancer patients with immune-related neutropenia (IRN) post checkpoint inhibitor treatment	IVIG (25%), immunosuppression: corticosteroids (78%), cyclosporine (6%); rituximab (3%); granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (62%)	- Resolution or improvement of neutropenia - Neutropenic fever - Neutropenia-related death	Not reported	The median time to onset of IRN was 60 days (range from 10 to 465 days). Grade 3-5 IRN, febrile neutropenia and death due to IRN occurred in 81%, 50% and 9% of patients, respectively. Odds ratio for IRN improvement or resolution for IVIG was 0.42 (95% CI: 0.06-2.91; $p>0.05$).	"IRN is a rare, life-threatening, early-onset immune-related adverse event. Differentiating between the central, peripheral and modified peripheral types allows a better prognosis definition. "Corticosteroids and GCSF represent the main treatment approaches; IVIG and cyclosporine should be used as salvage treatment."
Safa 2019 (84)	August 2018	46 studies without controls (study design not specified)	65 patients with cancer and Myasthenia gravis who received immune checkpoint inhibitors	IVIG, plasmapheresis, steroids or other immunosuppressants	- Mortality - Respiratory failure - Rate of Myasthenia gravis, myositis, myocarditis overlap - Type of auto-antibodies	Not reported	Patients who received IVIG or plasmapheresis as a first-line treatment experienced better Myasthenia gravis outcomes than those who received steroids alone (95% vs 63% improvement of symptoms, $p=0.011$). IVIG or plasmapheresis may be most effective when used as first-line regimen; several patients who deteriorated after initial steroid use failed to improve despite a second-line use of IVIG or plasmapheresis.	"Early use of IVIG or [plasmapheresis], regardless of initial symptoms severity, may lead to better outcomes than steroids alone."

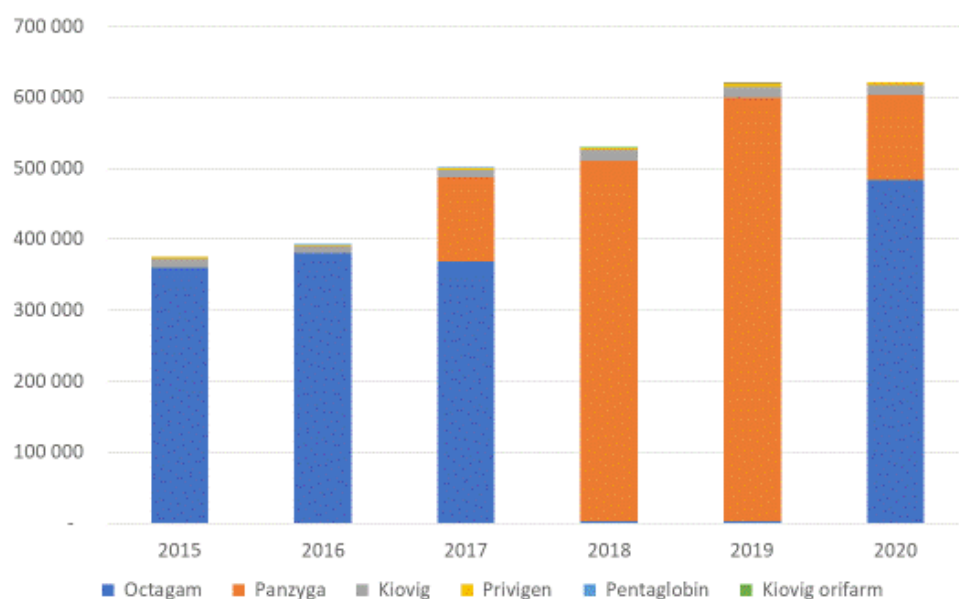
Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Ahn 2018 (40)	June 2017	27 RCT	3934 hematopoietic stem cell transplant recipients	IVIG, cytomegalovirus-specific immunoglobulin, SCIG or plasma prophylaxis	- Survival - Transplant-related mortality - Graft-versus-host disease - Veno-occlusive disease - Interstitial pneumonitis - Relapse - Infection - Cytomegalovirus infection and disease	90 days to 6 years	Immunoglobulin prophylaxis had no impact on survival (RR: 0.94; 95% CI: 0.88 to 1.01; 11 studies with 1962 patients), but decreased risk of acute graft-versus-host disease (RR: 0.78; 95% CI: 0.65 to 0.94; 8 studies with 1097 patients) and cytomegalovirus disease (RR: 0.52; 95% CI: 0.28-0.97; 2 studies with 167 patients).	"Immunoglobulin prophylaxis did not have a significant effect on survival. Positive clinical effects were shown for acute [graft-versus-host disease] and [cytomegalovirus] disease and negative effects against [veno-occlusive disease] and disease relapse."
Wan 2018 (92)	February 2017	21 studies: 10 RCT, 9 retrospective studies with controls, 2 prospective studies	75 patients got IVIG in 1 RCT 751 kidney transplant patients with antibody-mediated rejection	- Plasmapheresis with or without IVIG - Column immunoadsorption - Rituximab - Bortezomib - C1 inhibitors - Eculizumab	- Graft survival and function - Adverse events	1 month to 7 years (6 months or more in the majority of studies)	One retrospective study showed that plasmapheresis + IVIG improved graft survival (HR: 0.26; 95% CI: not reported; $p < 0.001$). In a second study, no difference in graft failure between plasmapheresis + IVIG and no treatment was found.	"Plasmapheresis and IVIG were used as standard-of-care in recent studies, and to this combination, rituximab seemed to add little or no benefit." "Despite the evidence uncertainty, plasmapheresis and IVIG have become standard-of-care for the treatment of acute [antibody-mediated kidney transplant rejection]."
Ostman 2019 (76)	July 2018	15 case reports	17 patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) post renal transplant	Anti-viral or anti-bacterial agents, immunoglobulin, and/or plasma	- Causative pathogens or triggers - Management and associated	7 weeks to 8 years	All patients recovered fully or partially after treatment with anti-viral or anti-bacterial agents, immunoglobulins, and/or plasma exchange.	"Cytomegalovirus is the most common trigger for GBS in the post-renal transplant setting. Other triggers include <i>Campylobacter jejuni</i> and calcineurin inhibitors. GBS should be

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				exchange; no control groups	morbidity and mortality			considered in transplant patients presenting with weakness or paralysis in order to institute timely management."
Bourassa-Blanchette 2019 (43)	January 2019	18 studies: 8 RCT, 1 prospective cohort study, 8 retrospective cohort studies, 1 case series	415 patients and more than 544 controls who had received kidney transplants	IVIg prophylaxis or treatment vs albumin, ganciclovir or placebo	• Infection • Hospitalization • Graft rejection • Graft loss • Adverse events • Mortality • Intensive care unit admissions	3 months to 5 years	In randomized trials, IVIG use did not reduce cytomegalovirus infection (OR: 0.68, CI: 0.39 to 1.21; 6 studies with 295 patients), rejection (OR: 0.96, CI: 0.50 to 1.82; 4 studies with 187 patients), or graft loss (OR: 1.03, CI: 0.46 to 2.30; 6 studies with 265 patients).	"Data were scarce and sample size of current evidence was small. Adequately powered randomized trials are needed to determine if immunoglobulin is an effective intervention to reduce infection, rejection, graft loss, or death following kidney transplantation with and without hypogammaglobulinemia."
Bourassa-Blanchette 2019 (44)	January 2019	16 studies: 4 RCT, 1 prospective cohort study, 10 retrospective cohort studies, 1 case series	Solid organ transplant except kidney	IVIg prophylaxis vs any other treatment	• Infection • Hospitalisation • Graft rejection • Graft loss • Adverse events • Mortality • Intensive care unit admissions	28 days to 5 years	Meta-analysis could only be performed on mortality outcome in heart and lung transplants. There was a significant reduction in mortality (OR: 0.34; 95% CI: 0.17 to 0.69; n=455) in heart transplant with hypogammaglobulinemia receiving IVIG vs no IVIG. Mortality in lung transplant recipients with hypogammaglobulinemia receiving IVIG was comparable to those without hypogammaglobulinemia (OR: 1.05; 95% CI: 0.49 to 2.26; n=887).	"[...] IVIG targeted prophylaxis may decrease mortality in heart transplant recipients as compared to those with hypogammaglobulinemia not receiving IVIG, or improve mortality to the equivalent level with those without hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients, but there is a lack of data to support physicians in making decisions around using immunoglobulins in all [solid organ transplant] recipients for infection prophylaxis.

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Monleón Bonet 2020 (72)	May 2020	24 studies: 6 RCT, 9 retrospective studies, 7 prospective studies, 1 cross-sectional study, 1 study not specified	7765 patients with secondary immunodeficiency diseases: hematological malignancies (CLL, multiple myeloma, NHL) and stem cell transplants	Only approved interventions	• Infection • Antibiotic use • Health care resource use • Direct and indirect costs • Health-related quality of life • Patient-reported outcomes	Annual rates	In 16 studies, patients received immunoglobulin replacement therapy, often associated with significant reductions in rates of infection and antimicrobial use. One study found no significant difference in antibiotic use with immunoglobulin replacement therapy. Only 3 studies reported on quality of life.	“Overall, the findings show several beneficial effects of [immunoglobulin replacement therapy] on clinical outcomes and quality of life; however, disparate definitions, infrequent reporting of statistical significance, and scarcity of clinical trial data after the 1990s present areas for further investigation. This paucity indicates an unmet need of current evidence to assess the benefits of immunoglobulin replacement therapy in secondary immunodeficiency disease.”
Podda 2020 (79)	December 2019	3 studies not specified, 105 case series and case reports	154 patients with ITP secondary to malignancy	129 patients (84%) received corticosteroids with (13%) or without (71%) IVIG as firstline treatment	• Overall response • Complete response • Sustained response	Median 19 months	The overall response was 50% (62% in solid tumors, 46% in lymphoproliferative diseases) after steroids and 47% (67% in solid tumors, 36% in lymphoproliferative diseases) after steroids and IVIG, which are lower than historical responses observed in primary ITP (about 80%).	“ITP secondary to malignancy appears to be associated with unsatisfactory response to first-line treatments.”
Omar 2020 (74)	January 2019	49 case series and case reports	118 cases with diverse cancers and immune-related hematological adverse drug events (29 patients received IVIG)	Steroids, IVIG, rituximab and transfusion of blood components	Diagnosis and management of the rarely reported hematological adverse events related to immune checkpoint inhibitors	Not reported	Outcomes of IVIG treatment were not reported.	“Steroids were the most common management strategy with considerable failure rate. There were no detected underlying factors predicting the outcome to steroid therapy. Other promising management strategies for some events include IVIG, rituximab, and transfusion of blood components.”

CI, *confidence interval*; **GBS**, Guillain-Barré syndrom; **HR**, *hazard ratio*; **IRN**, immune-related neutropenia; **ITP**, immun trombocytopeni; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **MD**, *mean difference*; **OR**, *odds ratio*; **RCT**, *randomized controlled trial*; **RR**, *risk ratio*; **SCIG**, subkutan immunglobulin;

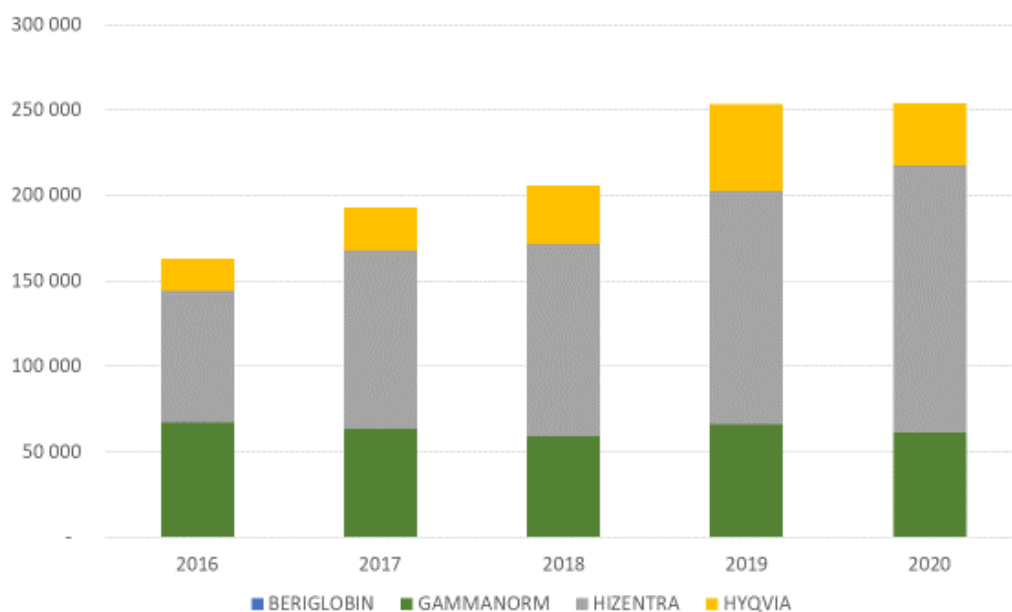
Vedlegg 4: Forbruk av humant immunglobulin i Norge



Figur 8. Totalt årlig forbruk av intravenøst immunglobulin i Norge 2015-2020

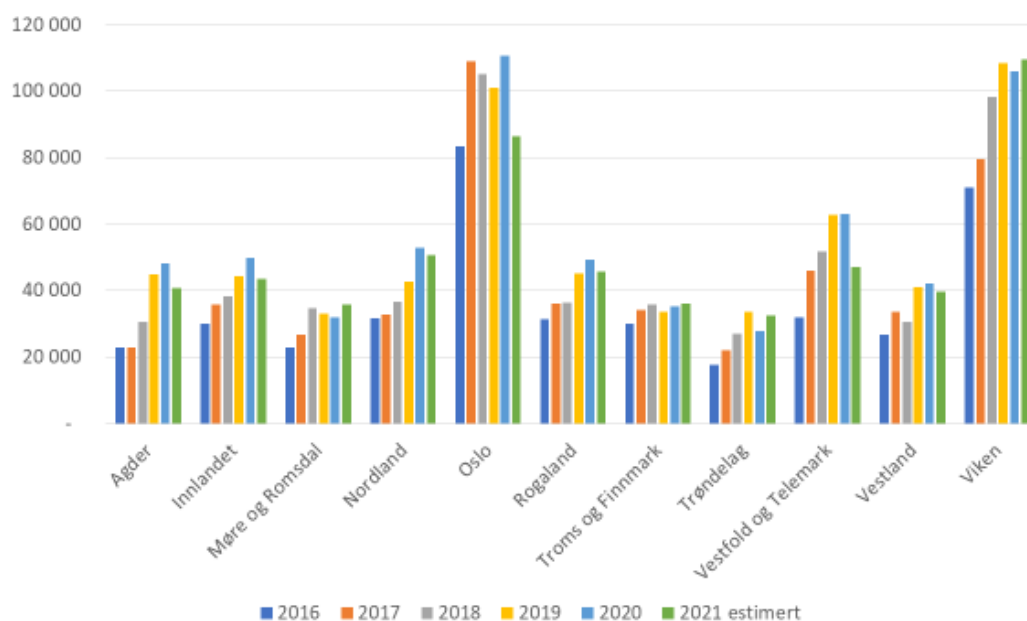
Det samlede forbruket av intravenøst immunglobulin (tall i gram) økte med 55 %, fra omtrent 400 kg i 2016 til over 600 kg i 2020. Intravenøst immunglobulin utgjorde cirka to tredjedeler av det totale immunglobulinforbruket i Norge. De forskjellige preparatene er tilgjengelige i ulike styrker. Endringer i preparat oppsto etter nye anbudsperioder med skifte av førstevalgspreparat. Skifte fra Panzyga til Octagam i 2020 kom etter nye kontraktsforhandlinger i anbudsperioden på grunn av en global mangelsituasjon og økte priser.

Kilde: Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk



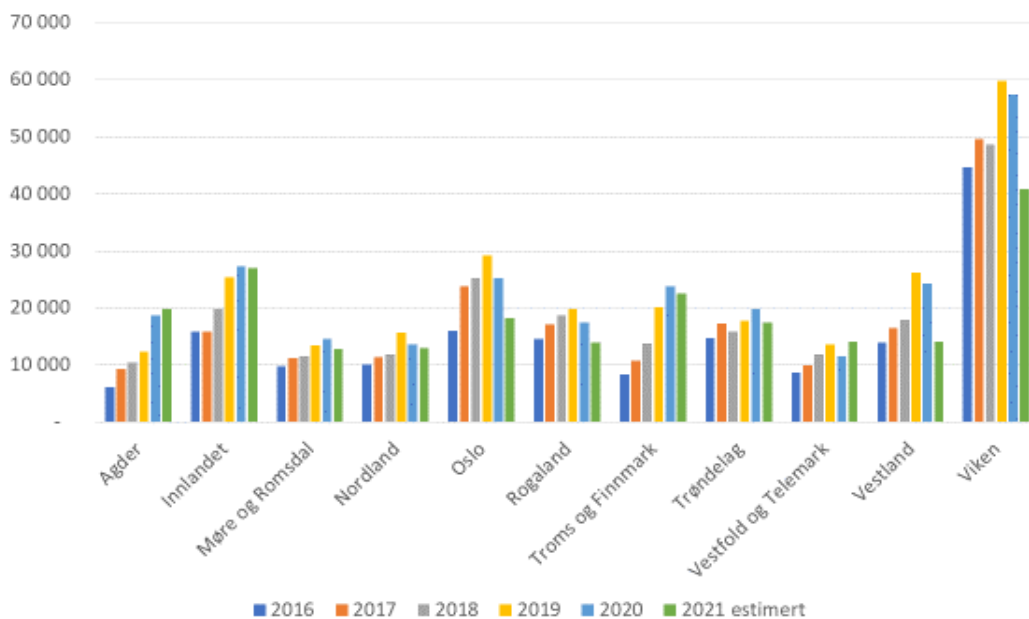
Figur 9. Årlig forbruk av subkutan immunglobulin i Norge 2016-2020 per preparat
 Det samlede forbruket (tall i gram) av subkutan immunglobulin økte med over 56 %, fra omtrent 160 gram i 2016 til omtrent 250 gram i 2020. Subkutan immunglobulin utgjorde om lag en tredjedel av det totale immunglobulinforbruket i Norge. De forskjellige preparatene er tilgjengelige i ulike styrker.

Kilde: Farmastat



Figur 10. Fylkesvis årlig forbruk av intravenøst immunglobulin 2016-2021
 Oslo og Viken, fylkene med flest innbyggere, brukte mest intravenøst immunglobulin (tall i gram) i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året.

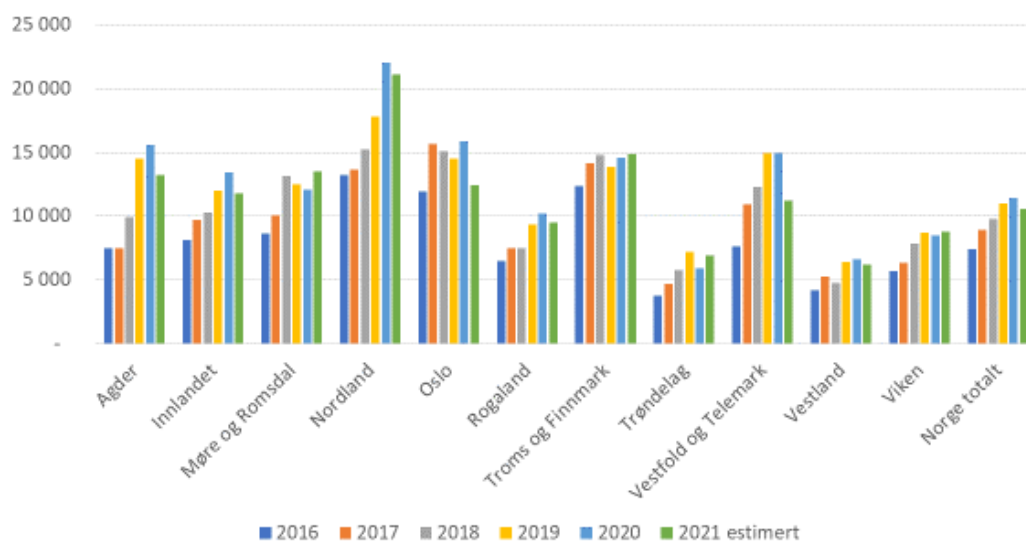
Kilde: Farmastat



Figur 11. Fylkesvis årlig forbruk av subkutan immunglobulin 2016-2021

Viken, fylket med flest innbyggere, brukte mest subkutan immunglobulin (tall i gram) i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året.

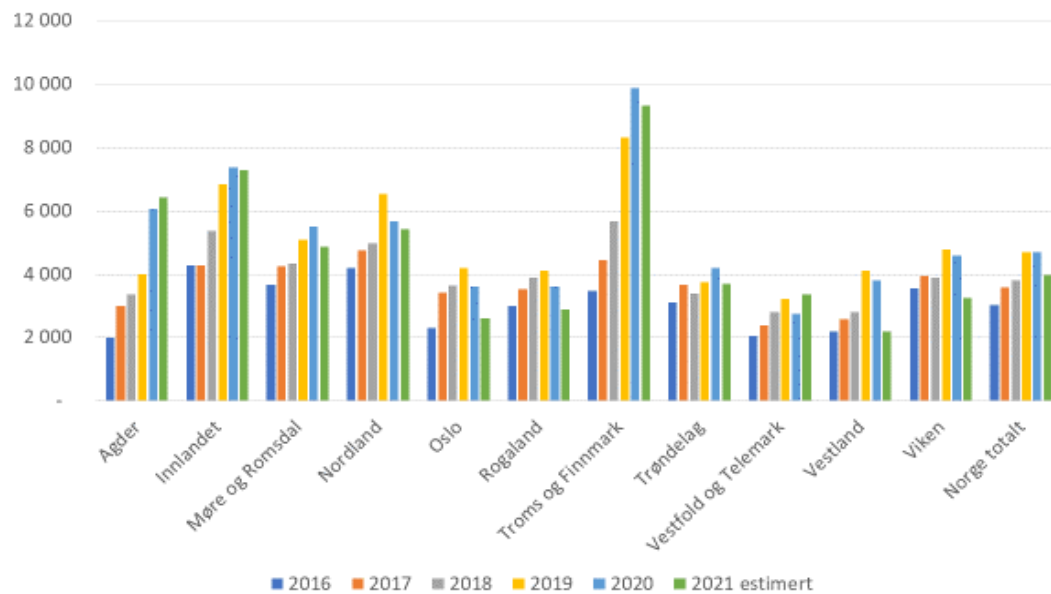
Kilde: Farmastat



Figur 12. Fylkesvis årlig forbruk av intravenøst immunglobulin per innbygger 2016-2021

Justert for befolkningstall var Nordland fylket med det høyeste forbruket (tall i gram per 100 000 innbyggere) av intravenøst immunglobulin, med omtrent 22 gram per 100 innbyggere, i 2020. Trøndelag og Vestland hadde det laveste forbruket med henholdsvis 6 og 7 gram per 100 innbyggere. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året. Det har vært marginale endringer i befolkningstall i de enkelte fylkene siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.

Kilde: Farmastat



Figur 13. Fylkesvis årlig forbruk av subkutant immunglobulin per innbygger 2016-2021
 Justert for befolkningstall hadde Troms og Finnmark det høyeste forbruket (tall i gram per 100 000 innbyggere) av subkutant immunglobulin, med omtrent 10 gram per 100 innbyggere, i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året. Det har vært marginale endringer i befolkningstall i de enkelte fylkene siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.
 Kilde: Farmastat

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Desember 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no

Saksnummer: 243-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	02.12.2021

MT-søknad trukket. Avbestilling av oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverket har avdekket at søknad om MT er trukket for følgende metoder i Nye metoder som omfatter nye virkestoffer:

- ID2017_071 Eteplirsen til behandling av Duchennes muskeldystrofi**
Beslutning i Bestillerforum 21.08.2017: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eteplirsen til behandling av Duchennes muskeldystrofi.

Link til mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exondys>
- ID2019_003 Enasidenib til behandling av akutt myelogen leukemi**
Beslutning i Bestillerforum 28.01.2019: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enasidenib til behandling av akutt myelogen leukemi.

Link til mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/idhifa>
- ID2019_027 Emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn**
Beslutning i Bestillerforum 18.03.2019: Hurtig metodevurdering med oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn.

Link til mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gamifant>

Forslag til beslutning i samtlige saker: Oppdraget avbestilles.

Saksnummer: 244-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	03.12.2021

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

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Følgende bestilling har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjennelse:

- **ID2020_078 Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne.**

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektabel kolorektal kreft.

Dette ble 29.11.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne.

- **ID2021_014 Filgotinib (Jyseleca) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (21.06.2021)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 03.12.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for filgotinib (Jyseleca) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons

eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel.
Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

- **ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD L1 med CPS $\geq$ 10.**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 15.02.2021

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang.

Dette ble 03.12.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS $\geq$ 10.

Saksnummer: 245-21 Eventuelt

Sak innmeldt fra Helsedirektoratet: Oppdrag til aktørene fra HOD i forbindelse med evalueringen av Nye Metoder.