

Møtedato: 25. august 2021  
Saksnr.:  
2021/921-2

Saksbeh./tlf.:  
Geir Tollåli/909 45 509

Sted/dato:  
Bodø, 13.8.2021

## **Styresak 100-2021      Midlertid innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin**

### **Hva saken gjelder**

De regionale helseforetakene fikk i 2020 i oppdrag å utrede og innføre ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten. Rapporten «*Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten*» legges i denne saken frem for styret. Rapporten er oversendt Helse- og omsorgsdepartementet innen fristen 1. juli 2021.

### **Hovedpunkter og vurdering av handlingsalternativer**

#### ***Bakgrunn for saken***

I oppdragsdokument for 2020 ga Helse- og omsorgsdepartementet de regionale helseforetakene følgende oppdrag: *De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.*

#### ***Nye metoder***

Helse- og omsorgsdepartementet etablerte Nye metoder (tidligere Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten) i 2013 og delegerte oppgaven med beslutning om innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten til styrene i de regionale helseforetakene. Styret i Helse Nord RHF har gitt adm. direktør fullmakt til å ta beslutninger innenfor Nye metoder.

I desember 2019 vedtok Stortinget endringer i spesialisthelsetjenesteloven og pasient- og brukerrettighetsloven gjeldende fra 1. januar 2020. Endringene innebar en lovfesting av at de regionale helseforetakene skal sørge for et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten (spesialisthelsetjenesteloven § 4-4 første ledd). Videre fastslår spesialisthelsetjenesteloven § 2-1 a at de regionale helseforetakene skal innrette sitt tjenestetilbud basert på tre prioriteringskriterier:

nyttens av tiltaket, ressursbruken og alvorlighetsgraden av de tilstander som skal behandles.

Beslutningsforum for nye metoder er en del av Nye metoder og er satt sammen av de administrerende direktørene i de fire regionale helseforetakene i tillegg til at Helsedirektoratet og de regionale brukerutvalgene begge har en representant med observatørstatus.

Bestillerforum for nye metoder er organet i Nye metoder som bestiller metodevurderinger, hvor fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene er medlemmer, i tillegg til representanter fra Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet.

### ***Persontilpasset medisin og presisjonsmedisin***

Det aktuelle oppdraget omfatter midlertidig innføring og revurdering av legemidler i Nye metoder. Oppdraget er tuftet på et ønske om en mer dynamisk tilnærming til innføring av legemidler for ulike sykdommer og underkategorier av sykdom. Utviklingen innen molekylærbiologi og genetik har åpnet muligheten for mer differensiert medisinsk behandling. Der man tidligere behandlet pasienter ut fra grove overordnede kliniske kategorier, vil behandlingen i økende grad bli rettet mot undergrupper med bestemte biologiske karakteristika. Et legemiddel kan ha god effekt på en undergruppe, og ha liten nytte eller ha negative virkninger hos andre pasienter. Den faglige utviklingen åpner på denne måten for en mer målrettet eller presis behandling som ofte betegnes som persontilpasset medisin, evt. det noe nyere begrepet presisjonsmedisin.

Når nye behandlingsmetoder gjøres til gjenstand for vurdering i Nye metoder gjøres en helhetlig vurdering med bakgrunn i de tre prioriteringskriteriene. Sykdommens alvorlighet og ressursbruken (inkludert legemiddelets pris) vil gjerne vært kjente størrelser, men det kan i noen saker være stor usikkerhet om nytten ved behandlingen. Det oppstår usikkerhet når dokumentasjonen på nytten av behandlingen er mangelfull for den aktuelle tilstanden. Samtidig kan resultater fra mindre undersøkelser eller biologiske karakteristika ved pasienten eller sykdommen gi grunnlag for å tro at behandlingen vil være nyttig.

For å fremme persontilpasset medisin kan det være aktuelt å håndtere usikkerheten ved at et legemiddel innføres midlertidig i påvente av ny forskningsbasert kunnskap og dokumentasjon. Ved midlertidig innføring av ny behandling legges det opp til at det gjennomføres en ny vurdering av behandlingen på et gitt tidspunkt. Hvis det skulle vise seg at behandlingen ikke er nyttig eller at nytten er liten i forhold til prisen, tatt i betraktningen tilstandens alvorlighet, vil det være aktuelt å utfase behandlingen.

### ***Vurderinger og tiltak i rapporten***

Rapporten legger til grunn at det å etablere systemer for midlertidig innføring og revurdering av behandling vil være et viktig verktøy for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin, også kalt presisjonsmedisin. Rapporten omhandler legemidler spesifikt. Medisinsk utstyr og diagnostiske tester er ikke blitt vurdert.

Rapporten peker på at midlertidig innføring fordrer at usikkerheten er identifisert og at relevante utfallsmål som kan si noe om forventet effekt er beskrevet. Det er også behov for å identifisere datakilder for hvor utfallsmålene skal rapporteres og hva som vil være en rimelig tidshorison for en fornyet vurdering av metoden. Det må også være avklart hvem som har ansvaret for å fremskaffe og sammenstille data for at det skal være mulig på et senere tidspunkt å gjøre en ny vurdering.

Det understrekes i rapporten at det er avgjørende å ha en systematisk tilnærming til midlertidig innføring som verktøy og det anbefales at det er fastsatt klare kriterier for når midlertidig innføring kan være aktuelt. Videre poengteres det at innføring av presisjonsmedisin også omfattes av de gjeldende prioriteringskriteriene, og skal vurderes på grunnlag av disse. Midlertidig innføring er et unntak, og skal ikke bidra til at det generelle kravet til dokumentasjon senkes.

Rapporten peker på at helseregistre vil kunne gi nyttig informasjon i forbindelse med en fornyet vurdering og peker også på muligheten for nordisk og europeisk samarbeid og nevner noen aktuelle samarbeidsarenaer, særlig knyttet til metodevurderinger og registre.

Hovedtiltakene som foreslås i rapporten for å legge til rette for midlertidig innføring, revurdering og utfasing er kort oppsummert:

- Utvikle metodikk i metodevurderingene for å håndtere og beskrive usikkerhet i metodevurderingene
- Håndtere usikkerhet i beslutningsprosessene
- Benytte alternative prisavtaler som verktøy
- Involvere kliniske fageksperter i hele prosessen
- Utvide brukerrepresentasjonen i Nye metoder
- Utvikle og benytte helseregistre og kvalitetsregistrene slik at de kan benyttes for spesifikk oppfølging knyttet til midlertidig innføring og revurdering
- Etablere dialog mellom Nye metoder og de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning for å fremme nødvendige kliniske studier
- Vurdere om det er hensiktsmessig og av interesse å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig innføring er aktuelt

### **Prosess**

Oppdraget har vært organisert som et prosjekt med en styringsgruppe. Prosjektgruppen har bestått av representanter fra de regionale helseforetakene, Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF, Helsedirektoratet, Kompetansenettverk for persontilpasset medisin og en brukerrepresentant. Det er arrangert møter med kliniske fagmiljøer, Kreftforeningen og legemiddelindustrien. Grunnet koronapandemien ble oppstarten av prosjektet utsatt. Leveringsfristen til Helse- og omsorgsdepartementet var opprinnelig 1. mars 2021, men ble etter anmodning fra Helse Midt-Norge RHF utsatt til 1. juli 2021. Rapporten er oversendt Helse- og omsorgsdepartementet innen fristen.

### **Administrerende direktørs vurdering**

Administrerende direktør viser til at Nye metoder ble etablert i 2013 og har vært under kontinuerlig utvikling siden etableringen. Fra 1. januar 2020 skal de regionale helseforetakene i henhold til spesialisthelsetjenesteloven sørge for et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Loven fastslår at de regionale helseforetakene skal innrette tjenestetilbud basert på de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet.

Den faglige utviklingen, med økt vektlegging av persontilpasset og presis behandling, fordrer en dynamisk tilnærming til innføring av nye behandlingsmetoder, hvor enkelte nye metoder innføres midlertidig og dernest blir gjenstand for fornyet vurdering. Rapporten gir en analyse av aktuelle problemstillinger og beskriver tiltak som administrerende direktør vurderer vil bidra til å forbedre Nye metoder som system og legge til rette for innføring av mer presis og persontilpasset behandling.

Beslutningsforum for nye metoder har allerede besluttet et rammeverk for alternative prisavtaler som fastsetter prinsippene for slike avtaler. De regionale helseforetakene må sammen med leverandørene utforske mulighetsrommet dette rammeverket gir. Administrerende direktør vurderer at økt involvering av klinikere og styrket brukerrepresentasjon vil bidra positivt i prosessene i Nye metoder.

Administrerende direktør mener det har stor verdi å videreutvikle et nordisk samarbeid om metodevurderinger og prisforhandlinger. Administrerende direktør vil spesielt vektlegge betydningen av forskningsbasert kunnskap for å kunne avklare om en behandling er til nytte eller skade for pasienter.

Tradisjonelt er det legemiddelindustrien som har ansvaret med å dokumentere sikkerhet, nytte og bivirkninger av behandling. I en situasjon hvor det er aktuelt å benytte etablerte legemidler til nye grupper og undergrupper vil studier i regi av helsetjenesten være nyttig. Behovet for forskningsbasert kunnskap krever en koordinert innsats og samarbeid for å utnytte kvalitetsregistre og for å gjennomføre relevante kliniske studier. De regionale helseforetakene har i 2020 bidratt til å etablere en nasjonal klinisk studie innen presisjonsmedisin (IMPRESS-Norway) med mål om å

teste godkjente legemidler på nye pasientgrupper valgt basert på krefttype og genetiske forandringer.

Administrerende direktør vil følge opp det videre arbeidet med tiltakene som er beskrevet i rapporten og anbefaler styret å ta rapporten «Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten» til orientering.

Styret i Helse Nord RHF inviteres til å fatte følgende vedtak:

Styret tar rapporten «*Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten*» til orientering.

Bodø, 13. august 2021

Cecilie Daae  
adm. direktør

Vedlegg:

1. Sluttrapport fra de regionale helseforetakene til Helse- og omsorgsdepartementet: Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten (v 1.0, 23. juni 2021)
2. Kortversjon sluttrapport fra de regionale helseforetakene til Helse- og omsorgsdepartementet: Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten (24. juni 2021)

## **Sluttrapport:**

**Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.**

**Versjon 1.0**

**23.06.21**

## Innhold

1. Innledning .....	4
2. Bakgrunn .....	5
2.1 Oppdraget .....	5
2.2 Avgrensing av oppdraget .....	5
3. Nye metoder .....	6
3.1 Prioriteringskriteriene .....	7
3.2 Regulatoriske ordninger for legemidler .....	7
4. Særtrekk ved presisjonsmedisin .....	8
5. Usikkerhet ved vurdering av presisjonsmedisin .....	9
6. Alternative prisavtaler .....	11
6.1 Rammeverk for alternative prisavtaler .....	11
6.2 Muligheter med rammeverket for alternative prisavtaler .....	12
7. Midlertidig innføring, revurdering og utfasing .....	13
7.1 Metodevurdering ved midlertidig innføring .....	13
7.2 Revurdering og Utfasing .....	14
7.3 Videre prosess .....	15
8. Brukermedvirkning .....	15
9. Involvering av kliniske fagekspertter .....	16
10. Bruk av helsedata .....	16
10.1 Bruk av helseregister og kvalitetsregistre i Norge .....	17
10.2 Kreftregisteret/INSPIRE .....	17
10.3 Norsk pasientregister (NPR) .....	19
10.4 Kvalitetsregistre for sjeldne diagnosegrupper .....	19
10.5 Pasientrapporterte data .....	19
10.6 Prospektive observasjonsstudier .....	19
10.7 Muligheter i elektroniske pasientjournaler .....	19
11. Forskning, kliniske studier, utprøvende behandling .....	20
11.1 Utprøvende behandling .....	20
11.2 Nasjonal handlingsplan for kliniske studier .....	20
12. Administrativ oppfølging .....	22
13. Nordisk og europeisk samarbeid .....	23
14. Midlertidig innføring i andre aktuelle land .....	25
15. Implementering og oppfølging av tiltakene .....	26

## Vedlegg

Oversikt over vedlegg.....	27
1. Mandat for oppdraget.....	28
2. Organisering av- og aktiviteter i prosjektet.....	35
3. Diagnostiske tester oppdrag til FHI .....	37
4. Notat fra Melanor til Nye metoder.....	38
5. Oppsummering kartlegging INSPIRE.....	44
6. Informasjon om registre innen sjeldenfeltet.....	46
7. European Reference Networks (ERN).....	48
8. Notat European Health Data Space (EHDS).....	49
9. Notat fra LMI.....	50
10. Notat fra Center for Cancer Biomarkers.....	56
11. Brev fra onkologisk fagmiljø om oppnevning av fagekspert.....	60



## 1. Innledning

I 2020 ble følgende oppdrag gitt fra Helse- og omsorgsdepartementet til de regionale helseforetakene:

*«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten».*

Mandat for prosjektet ble vedtatt i interregionalt fagdirektørmøte 31.08.20. Frist for leveranse av sluttrapport er satt til 01.07.21.

Oppdraget omfatter midlertidig innføring og revurdering av legemidler i Nye metoder. Diagnostiske tester og medisinsk utstyr som også er aktuelt ved presisjonsmedisin er ikke vurdert.

Utredningen drøfter ikke andre aktuelle tiltak for innføring av presisjonsmedisin.

Rapporten har hovedfokus på hvordan prosessene internt i Nye metoder kan forbedres for å legge til rette for midlertidig innføring, revurdering og utfasing.

Rapporten beskriver bruk av helseregistre som tiltak for å generere dokumentasjon til bruk ved revurdering. Oppdraget har ikke gjort en vurdering av mulighetene med alle registrene. Mulighetene og begrensningene med Kreftregisteret beskrives nærmere.

Rapporten peker på nordisk og europeisk samarbeid og nevner noen aktuelle samarbeidsarenaer, særlig knyttet til metodevurderinger og registre. Dette er ikke en uttømmende liste over eksisterende og mulige samarbeidsfora.

I arbeidet er det kommet mange generelle innspill til forbedringer i Nye metoder. Noen av disse omtales i rapporten, men tiltakene som beskrives i denne rapporten er begrenset til særskilte tiltak for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten. Generelle innspill til forbedringer er adressert til sekretariatet for Nye metoder.

Alle skriftlige innspill som er mottatt i arbeidet er vedlagt.

## 2. Bakgrunn

### 2.1 Oppdraget

I 2020 ble følgende oppdrag gitt fra Helse- og omsorgsdepartementet til RHF-ene:

*«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten».* Som en konsekvens av Covid-19 ble mandat for oppdraget først vedtatt i interregionalt fagdirektørmøte 31.08.20.

Mer om bakgrunn og sammenheng med andre oppdrag er beskrevet i mandatet i vedlegg 1. Organisering-, gjennomføring og aktiviteter er vedlagt (vedlegg 2).

### 2.2 Avgrensing av oppdraget

Utredningen drøfter mulige ordninger med imidlertid innføring og revurdering som en konsekvens av midlertidig innføring for legemidler i Nye metoder.

Diagnostiske tester skulle også opprinnelig inngå i oppdraget gjennom å benytte en rapport fra et oppdrag som Bestillerforum har gitt til Folkehelseinstituttet (FHI). Bestillerforum ga i ID2019\_074 FHI i oppdrag å utarbeide en rapport som presenterer ulike tilnæringsmåter og viktige veivalg for utforming og gjennomføring av metodevurderinger av tester for valg av kreftbehandling. Arbeidet skulle gjennomføres i samarbeid med fageksperter oppnevnt av de regionale helseforetakene. Hensikten med oppdraget var å avklare når det er hensiktsmessig å gjennomføre metodevurderinger av farmakogenetiske tester og hva slags informasjon som skal inngå i slike metodevurderinger. Arbeidet har foreløpig resultert i et forslag til rammeverk for fremtidige metodevurderinger. Det er mange initiativ på området blant annet skal Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin levere en rapport om Next-Generation Sequencing (NGS) for kreft sommeren 2021 med innhold som til dels sammenfaller med problemstillingene FHI planla å belyse i oppdraget, og dermed vil det være fordelaktig med en samstemming av de to leveransene. Bestillerforum ga sin tilslutning til en utsettelse av leveranse av oppdraget ID2019\_074 i Bestillerforum 26.04.21. Diagnostiske tester omtales derfor ikke i denne rapporten. FHI sin oppsummering av status på arbeidet er vedlagt (vedlegg 3).

Medisinsk utstyr er ikke inkludert i arbeidet. Det pågår et prosjekt i Nye metoder for å utarbeide kriterier for hvilke metoder, andre enn legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå. Det har vært dialog med Melanor underveis i arbeidet og Melanor har levert et notat som belyser utfordringer rundt metodevurderinger og medisinsk teknisk utstyr. Notatet er vedlagt (vedlegg 4).

### 3. Nye metoder

De medisinske mulighetene er store og blir stadig større. Ny kunnskap, teknologi og behandling gjør det mulig å gi stadig flere og bedre tilbud. Økende behandlingsmuligheter øker også forventningene til helsetjenesten. Nye behandlingsmetoder er ofte forbundet med en høy kostnad, og vi har ikke råd til alt. Dette kan utfordre likebehandling på tvers av pasientgrupper og en bærekraftig helsetjeneste i fremtiden. Vi kommer derfor ikke utenom å måtte gjøre vanskelige prioriteringer, der konsekvensen av å gi økt prioritet til noen pasienter, er at andre pasienter må prioriteres ned. Nytt for den enkelte ved å ta i bruk nye dyre metoder kan være stor, men må alltid vurderes mot de mulighetene andre pasienter mister. Derfor må også en ordning for midlertidig innføring i størst mulig grad sikre en likeverdig og rettferdig fordeling.

[Nye metoder](#) ble etablert i 2013 for å gi pasienter trygghet for at de metoder som innføres er vurdert med hensyn til effekt og sikkerhet og understøtte likeverdig og rask tilgang til nye og innovative metoder.

Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder er sentrale møtefora for å føre metoder gjennom Nye metoder.

I Bestillerforum er det de regionale fagdirektørene og to representanter fra Helsedirektoratet som er beslutningstakere. Bestillerforum beslutter hvilke metoder det skal gjennomføres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering<sup>1</sup> som skal utføres. Oppdrag om nasjonal metodevurdering gis til SLV og/eller FHI. Sykehusinnkjøp HF gjennomfører prisforhandlinger og anbud.

Når utkast til en metodevurdering foreligger, får Bestillerforum denne til godkjenning. Ferdigstilte metodevurderinger, med eventuelle tilhørende prisnotater, sendes deretter til RHF-ene som forbereder saker til Beslutningsforum for nye metoder i en intern prosess.

I Beslutningsforum for nye metoder er det de administrerende direktørene i de fire regionale helseforetakene som er beslutningstakere. Beslutningsforum prioriterer og beslutter hvilke metoder som kan brukes eller ikke skal brukes i spesialisthelsetjenesten. Beslutningsforum for nye metoder baserer sine beslutninger på de vedtatte prioriteringskriteriene. Beslutningene fattes ved konsensus slik at det blir likt for spesialisthelsetjenesten over hele Norge. Beslutningene tas på gruppenivå og tas på grunnlag av en metodevurdering som er gjennomført i tråd med prinsippene for prioritering.

Legemidler skal som hovedregel ha markedsføringstillatelse i Norge for aktuell indikasjon før beslutning fattes i Nye metoder. Det er en intensjon at beslutning om innføring/ikke innføring skjer så tett opp til tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) i Norge som mulig. Det tas beslutninger for alle indikasjoner og kombinasjoner av legemidler. Hovedprinsippet for prisavtaler er flat rabatt og én pris for ett legemiddel uavhengig av indikasjon. Det kan unntaksvis inngås alternative prisavtaler.

Beslutninger om hvilke legemidler og andre metoder som skal tilbys i spesialisthelsetjenesten er en integrert del av de regionale helseforetakenes samlede sørge for ansvar. Beslutningene i Nye metoder innebærer prioritering og fordeling innenfor en tildelt ramme. Innføring av nye og dyrere behandlingstilbud vil kunne fortrenge eksisterende behandlingstilbud

---

<sup>1</sup> I en metodevurdering blir prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet systematisk vurdert og presentert. Merverdien av en metode sammenlignet med en annen (vanligvis standardbehandling) blir systematisk vurdert

### 3.1 Prioriteringskriteriene

Som grunnlag for beslutningene på gruppenivå skal det i utgangspunktet gjennomføres en metodevurdering i tråd med prinsippene for [prioritering](#).

Nye legemidler vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet.

- Et tiltaks prioritet øker i tråd med den forventede nytten av tiltaket. Nyttens måles ved hvor mange kvalitetsjusterte leveår (QALY) tiltaket gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.
- Et tiltaks prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på.
- Et tiltaks prioritet øker i tråd med alvorligheten av tilstanden.

De tre prioriteringskriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. For innføring av legemidlet med offentlig finansiering må ressursbruken stå i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. I metodevurderingen beregnes det en kostnad/effekt-brøk som viser ressursbruk i forhold til nytte.

Skjønnsmessige vurderinger skal inngå i en totalvurdering av et nytt legemiddel. Dette er særlig knyttet til vurderinger av:

- Kvalitet og usikkerhet ved dokumentasjon: Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregninger kan, alt annet likt, gi lavere prioritet.
- Samlede budsjettkonsekvenser av et tiltak: Store budsjettvirkninger kan, alt annet likt, gi lavere prioritet. Dette kan for eksempel være usikkerhet rundt langtidseffekten av et legemiddel, utover det som er vist i underliggende effektstudier.
- Ved vurdering av tiltak rettet inn mot [små pasientgrupper med alvorlig tilstand](#) hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, kan et lavere krav til dokumentasjon aksepteres. Dette kan for eksempel være fordi pasientgruppen ofte kan være for liten til at tradisjonelle kontrollerte studier av effekt kan gjennomføres.

### 3.2 Regulatoriske ordninger for legemidler

Det europeiske legemiddelverket (EMA) godkjenner legemidler etter vurdering i sentral prosedyre og vedtak om markedsføringstillatelse i EMA er gyldig i alle medlemslandene i EU. EØS-landene Norge og Island må utstede egne nasjonale markedsføringstillatelser innen 30 dager etter at kommisjonen har fattet sitt vedtak.

EMA kan utstede betinget MT (conditional marketing authorisation) for legemidler til behandling eller diagnostisering av sykdommer som forårsaker betydelig svekkelse eller som er livstruende. Betinget MT kan bare bli utstedt dersom følgende kriterier blir møtt:

- Nyttens skal være større enn risikoen. Dette er kriteriet gjelder i alle saker, men beslutningsgrunnlaget vil som regel være dårligere enn det som normalt kreves.
- Behandlingen skal dekke et umøtt medisinsk behov. Dersom behandlingen ikke tilfører noe vesentlig til pasientbehandlingen, bør man vente på mer komplette data.
- Det skal være mulig å levere komplette data senere. Komplette data er et relativt begrep, men dersom dataene som leveres senere ikke kan belyse de største usikkerhetene, bør ikke betinget MT gis.
- Den sannsynlige nytten ved rask tilgang bør oppveie risikoen ved mindre informasjon. Det må være en folkehelsegevinst ved øyeblikkelig tilgjengelighet til markedet som oppveier risikoen som følger av behovet for ytterligere data.
- Firmaene forplikter seg til å samle informasjon ved betinget MT for en senere revurdering.

## 4. Særtrekk ved presisjonsmedisin

I dette kapitlet beskrives særtrekk ved persontilpasset medisin som er sentrale for systemet for metodevurderinger, forhandlinger og beslutninger i nye metoder. Teksten bygger i stor grad på den nasjonale strategien for persontilpasset medisin fra 2016.

Hva er presisjonsmedisin?

I «[Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten 2017-2021](#)» brukes begrepet persontilpasset medisin om: forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte. Det er denne definisjonene som er lagt til grunn i dette oppdraget. Flere begreper benyttes om det samme, som persontilpasset medisin, presisjonsmedisin og stratifisert medisin. I denne utredningen har vi valgt å benytte begrepet presisjonsmedisin.

Noen av legemiddelbehandlingene innen presisjonsmedisin er avanserte terapier og omfattes av betegnelsen og regelverket for Advanced Therapy Medical Products (ATMP). Disse omfatter produkter som anvender seg av generapi, somatisk celleterapi eller vevsteknologi.

Presisjonsmedisin gir flere og mer presise verktøy for klinikere i deres utredning og behandling av pasienter. Molekylærbiologi og genetik er sentralt i presisjonsmedisin. To viktige metoder i presisjonsmedisin er storskalaanalyser som bredt kartlegger de molekylære mekanismene i kroppen og identifiserer biomarkører som gjør det mulig å gruppere pasientene etter forventet respons på behandling, og dermed finne de mest egnede legemidlene.

Presisjonsmedisin er i stor grad knyttet til bruk av ulike typer tester/undersøkelser/ prosedyrer med tanke på raskere og mer presis diagnostikk - som grunnlag for individuelt tilpasset behandling. Bruk av målrettede undersøkelser og *genpaneler*, eller av eksomsekvensering, er eksempler på dette.

Utviklingen skjer raskt både med hensyn til utstyr og ikke minst omfang av mulige tester - og *mye* raskere enn tilgang på evidensbasert kunnskap om klinisk nytte og evidens på kostnad-nytte, sammenlignet med dagens behandling.

De potensielle gevinstene ved presisjonsmedisin er knyttet til raskere diagnostikk, bedre muligheter for individuelt målrettet behandling, unngå behandling som ikke har effekt, færre bivirkninger, tidligere intervensjon og større grad av forebygging. Implementering av presisjonsmedisin kan resultere i økte kostnader knyttet til drift og betydelige investeringer i infrastruktur, samt legemidler med høy pris, men kan også gi kostnadsbesparelser, ved at kun de som har effekt av behandlingen får den. Gevinstene vil avhenge av at det løpende utvikles diagnostiske tester som kan identifisere pasientgrupper som vil ha nytte av behandlingstiltak, og at dette kan følges opp med pasientforløp med bedret livskvalitet, økt levetid eller reduserte kostnader. I de tilfeller hvor disse ikke oppfylles kan en risikere overbehandling og/eller overdiagnostikk.

Strategien påpeker at nye metoder innenfor presisjonsmedisin skal innføres på en måte som er samfunnsøkonomisk bærekraftig og at presisjonsmedisin skal vurderes på samme måte som andre tiltak i helsetjenesten. Det anbefales dermed at det ikke lages særordninger for tiltak innen presisjonsmedisin. Samtidig må usikkerheten i kunnskapsgrunnlaget håndteres og operasjonaliseres.

## 5. Usikkerhet ved vurdering av presisjonsmedisin

Alle beslutninger tas under varierende grad av usikkerhet. Dette gjelder i alle samfunnssektorer, og er ikke et særskilt fenomen for helsesektoren. Gjennom Meld. St. 34 – Verdier i pasientens helsetjeneste (Prioriteringsmeldingen) fra 2016 har Stortinget vedtatt at kvaliteten og usikkerheten i dokumentasjonen som ligger til grunn for prioriteringsbeslutninger på gruppenivå skal tillegges vekt i en skjønnsmessig totalvurdering av et tiltak. Prioriteringsmeldingen sier at: «Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet»

I praksis betyr dette gjerne at lav kvalitet på dokumentasjon og stor usikkerhet i beslutnings-grunnlaget vil kunne føre til at den øvre grensen for betalingsvilligheten for et tiltak reduseres. Problemstillingen blir da hvordan man på et konsistent grunnlag på tvers av ulike tiltak skal definere stor usikkerhet i beslutningsgrunnlaget, og også i hvilken grad usikkerheten eventuelt skal påvirke den øvre grensen for betalingsvilligheten. Per i dag finnes det ingen entydige svar på disse problemstillingene.

Presisjonsmedisin utfordrer etablert metodikk for gjennomføring av kliniske studier og metodevurdering. Utfordringene er i stor grad knyttet til kunnskapsgrunnlaget. Publiserte prospektive, randomiserte studier og tilhørende data for effekt, nytte og kostnader er mangelvare og i noen tilfeller nesten umulig å fremskaffe. Utfordringene er spesielt knyttet til at pasientgruppene er små og tilstandene sjeldne, enten ved at pasientgruppen har sjeldne, arvelige tilstander, eller ved at pasientgruppene er små og sjeldne undergrupper av større pasientgrupper som nå i større grad kan påvises ved diagnostiske metoder. Det kan også gjelde behandling som har svært langvarig effekt som ikke lett kan måles i ordinære kliniske studier, for eksempel genterapier som har som mål å korrigere mutasjoner.

De siste årene har usikkerheten i dokumentasjonen som blir innsendt til metodevurderinger vært økende, og legemidler får ofte markedsføringstillatelse på et tynnere datagrunnlag enn tidligere. Dataene bygger på studier med små pasientpopulasjoner, kort oppfølgingstid, studier med surrogate endepunkter eller studier uten kontrollarmer (enarmede studier). Ofte kan flere av disse momentene være gjeldende for et nytt legemiddel som vurderes, og det kan være svært vanskelig å gi et troverdig estimat for mereffekten av legemiddelet i forhold til effekten av behandlingen som er etablert i klinisk praksis i Norge. Dette gjør at beslutninger vedrørende offentlig finansiering av legemidlene blir vanskeligere.

Den økte usikkerheten reflekteres derimot ikke i legemiddelprisene som er høye sett i forhold til den dokumenterte mereffekten sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Dette er en internasjonal problemstilling og i EUs «Pharmaceutical strategy for Europe»<sup>2</sup> er denne problemstillingen beskrevet slik: *Often, new products are priced even higher, with growing uncertainty as to their real-life effectiveness and related overall costs. This puts the budgetary sustainability of health systems at risk, and reduces the possibilities for patients to have access to these medicines.*

Det kan skilles mellom usikkerhet knyttet til beregningen av kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) og usikkerhet knyttet til beslutningen. Eksempelvis kan det være stor usikkerhet til anslag på kostnad per vunnet QALY, men dersom anslaget er langt over hva som vurderes som øvre grense for betalingsvillighet, kan usikkerheten rundt en eventuell nei-beslutning være liten.

Det er kun den førstnevnte dimensjonen av usikkerhet som belyses kvalitativt og/eller kvantitativt i metodevurderingene. Dagens praksis med å presentere usikkerhet knyttet til beregningen av kostnad per

---

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en)

vunnet QALY i metodevurderinger er at dette belyses gjennom sensitivitets- og scenarioanalyser som viser hvordan endringer i parametre og antagelser som ligger til grunn for de helseøkonomiske analysene påvirker resultatene. Dette er vanlig standard for å presentere usikkerhet i helseøkonomiske analyser. Men om usikkerheten bør ha betydning for beslutningen om å innføre nye tiltak og i hvor stor grad usikkerheten eventuelt bør vektlegges i beslutningssammenheng, vurderes ikke i Legemiddelverkets metodevurderinger. Dette er forhold som inngår i forhandlingene som Sykehusinnkjøp har ansvar for og som Beslutningsforum tar endelig stilling i den konkrete beslutning.

I enkelte tilfeller vurderer Legemiddelverket dokumentasjonen av relativ effekt til å være for mangelfull til at det kan etableres anslag på kostnad per vunnet QALY i metodevurderingene. I disse tilfellene vil beslutningsusikkerheten kunne være enda større enn der hvor det presenteres resultater av en kostnad per QALY-analyse og usikkerheten er belyst gjennom sensitivitets- og scenarioanalyser.

Det pågår et kontinuerlig arbeid i Legemiddelverket om hvordan det er mest hensiktsmessig å vurdere, behandle og presentere usikkerhet knyttet til anslag på kostnad per vunnet QALY på en transparent og konsistent måte i metodevurderinger. Dette er viktig for å sikre likebehandling i metodevurderingene.

Det er også viktig for legitimiteten og bærekraften til *beslutningene* som fattes at usikkerheten vurderes på en konsistent og systematisk måte i beslutninger. Dette er forhold som arbeidsgruppen mener det er behov for å se nærmere på i den videre oppfølgingen av denne rapporten.

En mulig tilnærming for vurdering av usikkerhet er «Value of Information» (VOI)- analyser. I disse beregnes verdien av usikkerhet/vente på bedre data i en helseøkonomisk analyse. Slike analyser etterspørres i dag i forbindelse med metodevurderinger, men er sjelden en del av dokumentasjonspakken som leveres inn, og brukes i liten grad når beslutninger tas. Dette har sammenheng med kompleksitet og ressursbruk ved å utføre VOI analyser, men også på grunn av manglende kompetanse for å tolke og anvende analysene i praksis. Et samarbeid mellom Universitetet i Oslo og Legemiddelverket, gjennom en pågående doktorgradsavhandling ([PRECISE-prosjektet](#)), tar sikte på å tilrettelegge for mer bruk av VOI analyser i prioriteringsbeslutninger. VOI analyser kan gi beslutningstakere informasjon, på et transparent grunnlag, om hvilke av følgende tre strategier for beslutning som er mest hensiktsmessig:

- i) Legemiddelet bør innføres nå. Ytterligere informasjon gjennom studier er ikke nødvendig eller vil ikke redusere usikkerheten tilstrekkelig.
- ii) Legemiddelet bør ikke innføres nå. Verdien av ny informasjon er stor og beslutning bør derfor avventes til ny informasjon som kan redusere usikkerheten, er tilgjengelig
- iii) Legemiddelet bør innføres nå, av hensyn til pasientene, men med en avtale som har som mål å redusere usikkerheten. Til forskjell fra punkt i) vil verdien av ny informasjon gjennom ytterligere studier kunne være stor. Som en kompensasjon for høy usikkerhet, bør kostnadene reduseres i form av prisreduksjoner.

## 6. Alternative prisavtaler

Hovedprinsipp for prisavtaler i Nye metoder er «flat rabatt», det vil si en prosentvis rabatt fra en maksimalpris og prisen for et legemiddel skal gjelde for alle godkjente indikasjoner. Beslutningsforum besluttet i møte 22.06.20 at det unntaksvis kan inngås alternative prismodeller.

### 6.1 Rammeverk for alternative prisavtaler

[Beslutningsforum behandlet i sak 059-2020 Alternative prisavtaler](#). I saksfremlegget viser Sykehusinnkjøp til hovedanbefalingene i [OECD-rapporten om «performance based managed entry agreement»](#), og det drøftes fordeler og ulemper og mulige måter å benytte alternative prismodeller på. Følgende rammeverk for alternative prismodeller ble innført.

#### *Rammeverk for alternative prismodeller:*

- I. Innkjøpsavtaler som de regionale helseforetakene inngår som følge av en beslutning i Beslutningsforum skal som *hovedregel* basere seg på flat rabatt.
- II. De regionale helseforetakene kan *unntaksvis* inngå alternative prisavtaler der den konkrete markedssituasjonen og konkurransesituasjonen gjør det nødvendig. Det må gjøres en vurdering fra sak til sak, og tidligere inngåtte avtale skaper ikke presedens for framtidige, lignende avtaler.
- III. De regionale helseforetakene, ved Sykehusinnkjøp, skal i hvert enkelt tilfelle gjøre en innkjøpsfaglig vurdering av om og på hvilken måte en alternativ prisavtale kan utformes. Sykehusinnkjøp kan ta initiativ til å utarbeide enkle avtaleforslag, slik som pris-volum-modeller.
- IV. Avtaler som kan være mer kompliserte å håndtere, f.eks. registrering av behandling eller etablering av start- og stoppkriterier for behandling må godkjennes av RHF før de legges til grunn for beslutningen.
- V. For alle avtaler ligger følgende forhåndsdefinerte kriterier fast:
  - a. Avtaleform og -struktur skal være så enkle som mulig og skal ikke innebære nevneverdig administrativt merarbeid i helsetjenesten. Avtalen må kunne håndteres innenfor gjeldende systemer, herunder distribusjon av prisfiler til grossist og apotek, regnskapssystemer mv.
  - b. Avtaleform- og struktur skal være transparent og offentlig tilgjengelig. Avtaleform og -struktur skal beskrives i beslutningen. Opplysninger, f.eks. enhetspris, som er av forretningsmessige betydning kan unntas offentligheten. Alle grupper av ansatte som har tjenstlig behov skal ha tilstrekkelig og nødvendig informasjon om avtalen. Informasjonen skal være lett tilgjengelig.
  - c. Avtaleform og -struktur skal ikke være beheftet med stor usikkerhet rundt faktisk pris og/eller budsjettkonsekvens. Legemiddelselskapene må kunne sannsynliggjøre risikoen som er knyttet til avtalen. Variablene må være objektive og basere seg på et tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag.
  - d. Praktisk håndtering, behov for datakilder og oppfølging av avtalen, samt nødvendig informasjonsopplegg til helsepersonell skal være belyst *før* beslutning om en alternativ avtale.
  - e. Avtalene skal evalueres og det skal være enighet om hvordan avtalen skal følges opp *før* beslutning, herunder ev. endring av beslutning ved oppdatert/ny informasjon. Det skal også framgå hvordan avtalen skal håndteres opp mot produkter omfattet av andre avtaler (f.eks. i en anbudskonkurranse) og situasjoner der konkurrerende legemidler i en metodevurdering blir sammenlignet med legemidler underlagt en alternativ avtale.
  - f. Alle vilkår i avtalen skal være i tråd med prioriteringskriteriene, jf. Meld. St. 34 (2015-2016) – Verdier i pasientens helsetjeneste, gjeldende regelverk og oppfylle Sykehusinnkjøp sine retningslinjer for forhandlinger.
- VI. Avtalen og vilkår skal utformes med norsk språk.



## 6.2 Muligheter med rammeverket for alternative prisavtaler

Etter etableringen av rammeverket i juni 2020 og fram til februar 2021 er det mottatt et titalls forslag til avtaler, hvor brorparten er såkalte pris-volum-avtaler. Erfaringen er at rammeverket har bidratt til forutsigbare og tydelige rammer for dialog rundt denne type avtaler og større grad av struktur i innspillene fra leverandørene og vurderingene fra Sykehusinnkjøp.

Alternative prisavtaler skal kun benyttes i de tilfeller hvor den konkrete markeds- og konkurransesituasjonen gjør det nødvendig. Det vurderes ikke alene som en grunn for alternativ prisavtale at det ikke er økonomisk gunstig for selskapene med flat rabatt. Videre er det viktig å vurdere hvordan avtalen kan operasjonaliseres i tilhørende metodevurdering. Rammeverket stiller krav om at prioriteringskriteriene skal være oppfylt. Alternative prisavtaler kommer ikke som erstatning for metodevurderingen, men som et supplement til. Alle avtaler må resultere i utfall som er i tråd med de føringer som er gitt i prioriteringsmeldingen.

Målet med en alternativ prisavtale er at den skal håndtere utfordringene som er knyttet til det aktuelle legemiddelet. Det er to hovedkategorier for avtaler: resultatbaserte og finansielle. Ved resultatbaserte avtaler er det ofte knyttet en utfallsbasert komponent til avtalen, eksempel på slike avtaler kan være «coverage with evidence», mens ved finansielle avtaler er det knyttet en finansiell komponent til avtalen, eksempel på slike avtaler kan være «pris-volum-avtaler». Det er behov for en konkret vurdering av hvilken avtaleform som er best egnet i hvert enkelt tilfelle, men resultatbaserte avtaler vil i de fleste tilfeller være best egnet for legemidler til presisjonsmedisin, dersom det er aktuelt med en alternativ avtale. En utfordring med enkelte legemidler til presisjonsmedisin er å vurdere effekten av legemiddelet i en helseøkonomisk analyse med tilstrekkelig robuste antakelser. I en resultatbasert avtale er det mulig å stille krav om at antagelser om effekt som lå til grunn for innføring, skal etterprøves eller revurderes på et senere tidspunkt.

Punkt 5 i rammeverket definerer hvilke kriterier som må være på plass i en alternativ avtale, for å sikre de beste praktiske løsningene for leverandør og betaler. God datatilgjengelighet og datakvalitet er sentralt. Det er primært leverandør som skaffer til veie nye data, men tilleggsdata kan også leveres fra helsevesenet. Det bør da primært benyttes data som allerede er tilgjengelige og kan høstes automatisk. Dette vil medføre at helsepersonell ikke må bruke tid til ekstra registrering eller annen oppfølging av avtalen.

Enten leverandørene alene eller i samarbeid med myndighetene, er ansvarlige for å innhente nye data, er det behov for å tenke nytt rundt prisstrukturen på nye legemidler.

Tradisjonelt kommer nye legemidler på markedet med en høy utgangspris som over tid reduseres som følge av blant annet økt konkurranse i markedet. I tilfeller med stor usikkerhet rundt relativ effekt og langtidseffekter, kan en løsning heller være at prisen i stedet følger den dokumenterte effekten av legemiddelet. Legemidler kan i dag få markedsføringstillatelse tidlig i utviklingsfasen, hvor det ikke er mulig å fastslå størrelsen på mereffekten. En løsning kan være at prisen starter på et lavt nivå når det er størst usikkerhet om effekten. Dette kan ses på som et samarbeid der helseforetakene bidrar med å fremskaffe mer dokumentasjon i tidlig fase, mens leverandøren gjør metoden tilgjengelig til en lavere kostnad. Dersom ny effektdokumentasjon fra legemiddelfirma eller myndighetene etter hvert tilsier at metoden kan ha høyere kostnad, kan legemiddelprisen øke. Det gir incentiver til å bringe fram ny informasjon.

Alternative prisavtaler kan være et supplement til å håndtere legemidler til presisjonsmedisin. Det understrekes at det ikke er egenskaper ved legemidler til presisjonsmedisin i seg selv som danner grunnlaget for en alternativ prisavtale, men konkrete problemstillinger med det aktuelle legemiddelet, og særlig mangel på god dokumentasjon om klinisk nytteverdi. Det er behov for en konkret vurdering i hvert enkelt tilfelle og tidligere inngåtte avtaler skal ikke skape presedens for framtidige, lignende avtaler.

Det er leverandøren som har dokumentasjonsplikten og som fortrinnsvis skal levere data til revurdering. I tillegg kan det innhentes behandlingsdata fra myndighetene. Det innebærer at leverandør har det overordnede ansvaret for å koordinere data fra ulike kilder (Kreftregisteret, utenlandske registre, nyere datakutt fra egne studier) og for å presentere dem samlet til Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp.

## 7. Midlertidig innføring, revurdering og utfasing

### 7.1 Metodevurdering ved midlertidig innføring

Midlertidig innføring kan benyttes unntaksvis når det anses nødvendig å ta beslutning basert på et dårligere dokumentasjonsgrunnlag enn det som normalt legges til grunn for en beslutning. Dette vil være behandling av alvorlig sykdom hvor det per i dag er et stort udekket medisinsk behov for flere behandlingsalternativer. Det bør også være vist vesentlig effekt av behandlingen. En midlertidig innføring kan også være aktuelt i noen tilfeller hvor det tar lang tid å samle effektdata relevante for en kostnad-nytte vurdering, som for eksempel ved genterapi og adjuvant behandling. Det skal være sannsynliggjort at prioriteringskriteriene er oppfylt, også i den midlertidige fasen. Det er også en forutsetning at det allerede på beslutningspunktet foreligger kriterier for hva som skal legges til grunn for revurderingen og en eventuell utfasing.

Legemiddelet kan ha vist god effekt i kliniske studier, og fått markedsføringstillatelse (MT) innvilget på grunnlag av et positivt nytte/risiko forhold, som betyr at den gunstige virkningen av legemiddelet er større enn bivirkningene. Likevel foreligger det ikke alltid nok data på dette tidspunktet til å kunne tallfeste den relative effekten av det nye legemiddelet sammenlignet med dagens etablerte behandlinger. Dette fordi de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen ofte ikke inkluderer data på effekt av behandlingene som benyttes i klinisk praksis, men er basert på sammenligninger mot placebo eller uten bruk av relevante kontrollgrupper.

Allerede før beslutning må nødvendige utfallsmål ved revurdering identifiseres, en plan for datainnhenting utformes og ansvarsfordeling for videre datainnsamling tydeliggjøres. Dersom det er firma som skal levere nye data, bør firma allerede under metodevurderingen kunne vise en plan for å fremskaffe nye data og de må tilby en akseptabel midlertidig pris som kompenserer for usikkerheten. På beslutningstidspunktet må det være tydelige, kontraktsfestede krav og ansvarsfordeling for innsamling av flere data og ideelt sett også forventet effekt på gruppenivå. Det må være en forutsetning at det kan etableres klare og utvetydige utfallsmål. Avtalene skal som hovedregel ikke medføre betydelig merarbeid i helsetjenesten, verken administrativt eller gjennom krav til særskilt oppfølging.

Legemidler kan innvilges en betinget MT av EMA dersom det er et stort medisinsk behov for nye behandlingsalternativer og samtidig stor usikkerhet rundt legemiddelets relative effekt og sikkerhet. Ved slike tilfeller har EMA pålagt firmaene å levere mer data frem i tid, men dataene EMA trenger for å bekrefte et positivt nytte/risiko-forhold er ikke nødvendigvis egnet til å etablere en relativ effektstørrelse som er sentral i en metodevurdering.

Også for legemidler hvor det ikke er satt betingelser om å levere mer data til EMA, kan relativ effekt være ukjent. Midlertidig innføring vil derfor kunne være aktuelt i saker der det er ønskelig å gjøre en kostnad-nytte vurdering, men hvor det er særlig høy usikkerhet forbundet med beregnet kostnad per QALY, og hvor det i fremtiden vil være mulig å innhente data som kan redusere usikkerheten.

Det understrekes at midlertidig innføring og finansiering skal være en unntaksordning. Midlertidig innføring skal ikke senke det generelle kravet til dokumentasjon og etterlevelse av prioriterings-kriteriene. Det er nye metoder som beslutter når de mener det er hensiktsmessig med midlertidig innføring.

For å inngå avtale om midlertidig innføring, må følgende vurderes i konkrete saker hvor dette er aktuelt:

- Legemiddelfirma (MT-holder) må sannsynliggjøre at tilfredsstillende data som er relevante for en kostnad-nytte vurdering kan leveres innen en klart definert tidsperiode, for eksempel innen tre år.
- Legemiddelfirma (MT-holder) må, allerede under metodevurderingen, presentere en konkret plan som viser hvilke data som vil bli tilgjengelig når, samt hvordan disse er tenkt brukt i en kostnad-nytte vurdering. Legemiddelfirma har dokumentasjonsplikten.
- Legemiddelfirma (MT-holder) må dekke kostnader og ressursbruk som er nødvendig for å samle inn relevante data.
- Klinikere involveres i vurderinger av hvilke fremtidige data som vil være relevante å framskaffe.
- Som beslutningsgrunnlag for midlertidig innføring bør Statens legemiddelverk minimum presentere de data som foreligger på MT-tidspunktet, samt en vurdering av den planen firma har levert for en framtidig kostnad-nytte vurdering.
- Også for tidsperioden for avtale om midlertidig innføring må det sannsynliggjøres at prioriteringskriteriene er oppfylt.
- Ved en midlertidig innføring må det være mulighet for å reversere beslutningen, og fase ut behandlingen, det vil si ikke lenger kunne tilby tiltaket, evt. for deler av pasientgruppen, dersom det viser seg ikke å oppfylle prioriteringskriteriene. Avtalen må inneholde en exit-plan.

## 7.2 Revurdering og utfasing

En revurdering kan gi flere ulike utfall som må ivaretas i en avtale. Legemidlet kan besluttes å bli innført permanent, eventuelt med særskilte kriterier. Legemidlet kan vise seg ikke å være kostnadseffektivt og besluttes ikke å tilbys videre. Årsaken kan være at ny dokumentasjonen viser at mereffekten for hele pasientgruppen er dårlige enn forutsatt ved beslutning om midlertidig innføring. Det kan også vise seg at prisen fortsatt er for høy i forhold til dokumentert mereffekt. Det vil da være aktuelt med nye prisforhandlinger som en del av prosessen. Et tredje alternativ er at legemiddelet har effekt hos enkeltpasienter eller identifiserbare undergrupper, men ikke for hele pasientgruppen. Det kan da være aktuelt å videreføre behandlingen for noen pasienter, men utfase for andre.

Avtalene ved midlertidig innføring må være utformet på en måte som gjør at det er en reell mulighet for å reversere beslutningen, det vil si ikke lenger kunne tilby tiltaket dersom det viser seg ikke å oppfylle prioriteringskriteriene. Forskning på « loss aversion» (prospect theory, Kahneman & Tversky)<sup>3</sup> og erfaring fra andre land, viser at det er vanskelig å ta bort et tilbud, når pasienter først har fått tilgang til ny behandling. Avtaler om midlertidig finansiering må derfor være tydelige på hva som skjer dersom det senere viser seg at legemiddelet ikke er kostnadseffektivt, og dermed ikke lenger skal finansieres. Dette omfatter behandling av nye pasienter, men også pasientene som har fått legemidlet i avtaleperioden.

---

<sup>3</sup> Daniel Kahneman har fått nobelpris i økonomi i 2002 blant annet for hans forskning rundt *loss aversion*. Dette er et konsept innenfor *prospect theory* som sier at mennesker opplever tap og gevinst forskjellige. Det å tape noe veier tyngere enn det å få noe. I følge *prospect theory*, vill det å ta bort et legemiddel fra pasienter oppleves som større tap enn den opplevde gleden til en pasientgruppen som får tilgang til et legemiddel.

### 7.3 Videre prosess

Aktører i systemet for Nye metoder, Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp må i fellesskap fastsette prosessen for- og operasjonalisere kriteriene for midlertidig innføring. Kliniske eksperter oppnevnt av de regionale helseforetakene må være en del av dette arbeidet.

I konkrete saker hvor midlertidig innføring av metoder vurderes, må legemiddelfirma inkluderes tidlig i prosessen. Mulighetene for å starte dialog allerede før saken er oppe til Bestillerforum eller dokumentasjonsgrunlaget sendes til Legemiddelverket bør vurderes nærmere. Dette krever at legemiddelfirma tidlig tar kontakt med Legemiddelverket dersom de selv vurderer at det er usikkert om det er mulig å etablere relativ effekt. Det er Nye metoder som beslutter hvilke saker der midlertidig innføring skal vurderes, ikke legemiddelfirma.

Det bør etableres prosesser som er mest mulig transparente og forutsigbare for pasientene, helsetjenesten og legemiddelindustrien.

Det bør vurderes om det er hensiktsmessig, og interesse for, å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig finansiering er aktuelt. Det eksisterer allerede en avtale mellom Finland, Norge og Sverige om å dele på gjennomføring av metodevurderinger av legemidler, det såkalte [FINOSE](#)-samarbeidet.

## 8. Brukermedvirkning

I Nye metoder brukes følgende definisjon for brukermedvirkning: «En bruker er en pasient, tidligere pasient eller pårørende og de som representerer disse».

Brukerrepresentasjon i Nye metoder er etablert på systemnivå gjennom en brukerrepresentant i Bestillerforum og en i Beslutningsforum. Brukerrepresentanten deltar som observatør med talerett i møtene. Brukerrepresentanten foreslås av brukerutvalgene i de regionale helseforetakene og oppnevnes av henholdsvis Bestillerforum og Beslutningsforum. Det er kommet innspill om involvering av representanter fra pasientorganisasjoner i prosessene ved midlertidig innføring og revurdering. Brukermedvirkning skal ivareta alle pasientgrupper, også de pasientgruppene som ikke får behandling. Denne interessekonflikten kan lett oppstå ved brukermedvirkning i enkeltsaker. For å sikre likeverdig behandling av alle pasientgrupper, mener prosjektgruppen derfor at prosessene ikke skal ha særskilt brukermedvirkning, men følge vanlige prosedyrer for brukermedvirkning. For å styrke brukermedvirkningen kan det være hensiktsmessig å utvide fra en til to brukerrepresentanter i både Bestiller- og Beslutningsforum. Det bør spesifiseres hvilken kompetanse som er ønskelig, og de to brukerrepresentantene bør ha komplementær kompetanse.

## 9. Involvering av kliniske fageksperter

Klinikerinvolveringen må styrkes gjennom hele prosessen i Nye metoder. Særs viktig er det med klinikerinvolvering ved vurdering av midlertidig innføring og fastsettelse av utfallsmål til bruk ved revurdering og utfasing. Styrket klinikerinvolvering var også konklusjonen i heldagsmøte i Bestillerforum i januar 2021 og det er aktiviteter i gang ledet av sekretariatet for Nye metoder for å styrke klinikerinvolveringen.

Det er i dette oppdraget kommet flere innspill på behov for sterkere klinikerinvolvering i Nye metoder. Blant annet er det foreslått å ha årlige møter med aktuelle fagmedisinske foreninger i legeföreningen som grunnlag for dialog og diskusjon rundt faglig utvikling og hvilke metoder som bør prioriteres internt i Nye metoder. Det er også kommet innspill på hvordan kliniske fageksperter oppnevnes og at de fagmedisinske foreninger i legeföreningen bør involveres for å sikre innspill også fra uavhengige klinikere. Dette anses som innspill til generelle forbedringer i Nye metoder, og er ikke omtalt særskilt i denne rapporten, men videreformidlet til sekretariatet i Nye metoder.

## 10. Bruk av helsedata

I tillegg til data fra firma er det aktuelt å benytte «real world data» (RWD) og kunnskapsgenerering kan skje ved tilgang til helsedata, levert av legemiddelprodusenten eller data fra Norge. Norske registerdata kan være aktuelt å benytte som tilleggsinformasjon under gjennomføring av selve metodevurderingen, f.eks. for å bekrefte antall pasienter, bekrefte dagens behandling, aktuell komparator mm. Et særskilt behov i forbindelse med midlertidig innføring er muligheten for bruk av registerdata til oppfølging og datainnhenting som kan benyttes ved revurdering. Når RWD blir tilgjengelige etter en tids bruk av legemidlet, vil det være mulig å etterprøve antagelser om den effekt som ble lagt til grunn ved innføring.

Det er imidlertid noen begrensninger ved bruk av registerdata for å anslå effektforskjell mellom behandlingsarmer/metoder. Dette er det i hovedsak tre grunner til:

- i. Ytterlige registerdata vil som regel ikke løse usikkerhet rundt effektstørrelse, enten fordi effekten fra registrene ikke sammenliknes med en kontroll, eller fordi sammenlikningen med en kontroll er uten randomisering, slik at det er spørsmål om de to behandlings-armene er sammenliknbare.
- ii. Dersom effekt fra et norsk register skal sammenlignes med effekt fra en studie, er det fare for systematiske forskjeller i pasientgrunnet i norsk populasjon som påvirker effekten (dataene er ikke direkte overførbare).
- iii. Det er utfordrende å sammenlikne utfallsmål i registre (real world evidence), med data fra studier som inngår i dokumentasjonen til metodevurderingen. OECD trekker også fram i sin rapport <sup>4</sup>at det kan være utfordringer med å finne valide surrogatendepunkt.

Data fra registre vil ikke ta bort usikkerheten i beslutningen, men i større grad enn i dag gjøre det mulig å etterprøve antagelser som lå til grunn for beslutningen. Ettersom beslutninger i Beslutningsforum gjelder alle aktuelle pasienter som behandles i spesialisthelsetjenesten, bør beslutninger som innebærer å etterprøve antagelser basere seg på helsedata som omfatter alle helseforetak, og som hovedregel være data som allerede hentes inn, eller ikke medfører vesentlig merarbeid for kliniker og pasient.

---

<sup>4</sup> <https://www.oecd.org/health/health-systems/pharma-managed-entry-agreements.htm>

## 10.1 Bruk av helseregister og kvalitetsregistre i Norge

Helseregistrene i Norge er en viktig kilde til kunnskap om helse og sykdom, og for å kunne utvikle bedre tjenester til gode for den enkelte.

I Norge er det [10 nasjonale helseregistre](#), over 50 nasjonale [kvalitetsregistre](#). I tillegg benyttes lokale behandlingsregistre.

Et helseregister er fortegnelser der helseopplysninger er lagret systematisk slik at opplysningene om den enkelte kan finnes igjen. De lovbestemte (§ 11) helseregistrene som behandler direkte personidentifiserbare helseopplysninger er uten krav til samtykke.

Kreftregisteret og Norsk pasientregister (NPR) er to slike helseregistre som kan være aktuelle å benytte for å samle data i forbindelse med midlertidig innføring.

Medisinske kvalitetsregistre er opprettet for å dokumentere behandlingsaktivitet og behandlingsresultater for kvalitetsforbedring og forskning. I kvalitetsregistrene dokumenteres resultater for en avgrenset pasientgruppe med utgangspunkt i individuelle behandlingsforløp. Kvalitetsregistrene er regulert i «Forskrift om medisinske kvalitetsregistre», og er som hovedregel samtykkebaserte. Forskriften åpner for fritak for samtykkekravet under særskilte forhold. Helseopplysninger i kvalitetsregisteret kan bare behandles til formål som fastsatt i forskrift. Eventuell bruk av slike register kan dermed kreve en forskriftsendring. Dette er ikke utredet nærmere i dette oppdraget. Ved midlertidig innføring er det behov for å evaluere effekt, det er uklart hvor mange av registrene som faktisk registrer effekt og utfallsmål. Dersom det blir aktuelt å benytte kvalitetsregister til innhenting av data, må det gjøres en nærmere vurdering av behov for utvikling, endringer og eventuelt behov forskriftsendringer.

I dette oppdraget er bruk av aktuelle registre innen kreftbehandling og behandling av sjeldne sykdommer vurdert, da presisjonsmedisin er mest aktuelt innen disse fagområdene per nå.

## 10.2 Kreftregisteret/INSPIRE

[Kreftregisteret](#) er et lovbestemt helseregister som samler inn data og utarbeider statistikk om kreftforekomsten i Norge, og har også en utstrakt forskningsaktivitet. Alle landets leger er pålagt ved lov å melde nye krefttilfeller til kreftregisteret. Kreftregisteret behandler direkte person-identifiserbare helseopplysninger og er uten krav til samtykke.

Kreftregisteret, i samarbeid med det kliniske miljøet i Norge, har de siste 20 årene utviklet nasjonale [kvalitetsregistre](#) for behandling av kreft. Formålet med kvalitetsregistrene på kreftområdet er å bidra til å styrke kvaliteten på helsehjelpen som gis til kreftpasienter. Kvalitetsregistrene inneholder detaljert informasjon om utredning, behandling og oppfølging av kreftpasienter.

Ved å benytte data fra Kreftregisteret inkludert legemiddelbruk i standard behandling i initial metodevurdering kan noe av usikkerheten sannsynligvis reduseres, ved at estimerer bygger på faktiske norske forhold (eksempelvis størrelse på pasientgrupper aktuelle for behandling, dagens behandling mm).

### [INSPIRE](#)

Informasjonen Kreftregisteret har god, nærmest komplett informasjon om kirurgi og strålebehandling, mens informasjon om medikamentell kreftbehandling har vært mangelfull. INSPIRE-prosjektet ble initiert i 2020

for at Kreftregisteret skulle fange opp og gjøre data om medikamentell kreftbehandling tilgjengelig. [Rapport](#) fra første fase i prosjektet ble ferdigstilt i april 2021 og viser at innsamling av medikamentell kreftbehandling for den enkelte pasient er mulig å innhente via ulike datakilder og sammenstilles med øvrig informasjon i krefregisteret. Data fra behandling på sykehus blir hentet fra sykehusenes fagsystemer, mens data på behandling som pasientene tar hjemme (H-resept) overføres regelmessig til Kreftregisteret fra Norsk pasientregister (NPR). Data er tilgjengelig bakover i tid og vil regelmessig samles inn fremover. INSPIRE-prosjektet har samlet inn behandlingsdata tilbake i tid for alle kreftformer, men foreløpig er kun lungekreft bearbeidet for utlevering. Andre kreftformer vil følge fortløpende, hvorav brystkreft er under bearbeiding nå og vil være tilgjengelig i 2022. Den regelmessige innsamlingen fremover gjør at data kan gjøres tilgjengelig det påfølgende året når det er sammenstilt med annen informasjon for den enkelte pasient. Sammenstillingen gjør det i prinsippet mulig å beskrive medikamentell behandling i små og store grupper av pasienter basert på bl.a. alder, vevsspesifikke undergrupper, en del molekylære markører, behandlingslinjer og annen type behandling. Beskrivelsen vil kunne dekke antallet som får en spesifikk behandling, hvor lenge de står på behandlingen og deres grad av overlevelse.

I dette oppdraget er det gjort en kartlegging av hvilke muligheter INSPIRE faktisk gir for oppfølging av medikamentell kreftbehandling som et ledd i å innhente nødvendige data som grunnlag for en revurdering. Det foreløpige arbeidet viser at de er mulig å benytte legemiddeldata fra Kreftregisteret, men at muligheten må vurderes i hvert enkelt tilfelle, blant annet fordi oppfølgingsdata om ulike kreftformer varierer i Kreftregisteret. For eksempel foreligger det lite oppfølgingsdata etter diagnosetidspunktet for kreftformer uten kvalitetsregister.

Oppsummering av arbeidet er vedlagt (vedlegg 5).

Prosjektgruppen anbefaler at det gjøres et større arbeid for å vurdere hvordan prosessene og samarbeidet med Kreftregisteret kan utvikles.

### 10.3 Norsk pasientregister (NPR)

Norsk pasientregister har som hovedformål å danne grunnlag for administrasjon, styring og kvalitetssikring av spesialisthelsetjenestene, herunder finansiering. NPR data legges til grunn for beregning av virksomhetens innsatsstyrte finansiering (ISF) og har derfor meget høy dekningsgrad. Helseforetakene rapporterer månedlig data til NPR hvor all klinisk aktivitet registreres med blant annet personopplysninger, administrative opplysninger (blant annet konsultasjon og/eller innleggelse, dødstidspunkt), medisinske opplysninger (blant annet diagnose/diagnosekoder, behandling/prosedyrekode, tidspunkt for oppstart og avslutning av behandling)

Datakvaliteten vil avhenge av korrekt kodepraksis i helseforetakene. I sin nåværende form vil NPR ikke inneholde alle data som er nødvendig for oppfølging av behandling som grunnlag for en revurdering. Men NPR vil kunne være et viktig supplement for å monitorere bruk av spesialisthelsetjenester knyttet til det aktuelle behandlingsforløpet, slik som polikliniske konsultasjoner, innleggelser, start og stopp av en aktuell behandling, samt forekomst av komplikasjoner og død. Disse dataene kan også benyttes til kostnadsberegninger.

## 10.4 Kvalitetsregistre for sjeldne diagnosegrupper

Flere kvalitetsregistre er opprettet for sjeldne diagnoser og diagnosegrupper, og det er biobanker tilknyttet flere av registrene. Ytterligere kvalitetsregistre for sjeldne diagnosegrupper er under utvikling. Noen av de eksisterende registrene innen sjeldenfeltet beskrives i vedlegg 6.

Felles for registrene innen sjeldenfeltet er at det er behov for en betydelig utvikling for at de skal kunne brukes for systematisk klinisk oppfølging ved midlertidig innføring. Registrene mangler blant annet systematisk registrering av legemiddelbehandling og effektmål.

Det anbefales derfor at det som en oppfølging av dette arbeidet vurderes hvordan registrene kan utvikles slik at de kan benyttes til spesifikk oppfølging ved midlertidig innføring og revurdering.

## 10.5 Pasientrapporterte data

Pasienten og brukerne sine erfaringer med, og opplevelse av, helsetjenesten er en verdifull kilde til kunnskap som kan brukes til å forbedre kvaliteten på behandlingstilbudet i norsk helsevesen. Pasientrapporterte data er opplysninger som pasienten selv rapporterer om sin opplevelse av helse og sykdom, og hvor fornøyd pasienten er med behandling og møte med helsetjenesten. Pasientrapporterte data deles inn i pasientrapporterte utfallsmål (PROM) og mål på pasientene sine erfaringer med helsetjenesten (PREM).

Bruk av PROM er diskutert som en del av utfallsmålene ved midlertidig innføring. Registrering av PROM er relativt nytt, men vil etterhvert inkluderes som en del av kvalitetsregistrene. Hvordan disse dataene eventuelt skal benyttes i revurderingsprosess, må diskuteres etter hvert som data blir tilgjengelig.

## 10.6 Prospektive observasjonsstudier

Der behandlingen ikke kan følges opp i register, vil kliniske prospektive observasjonsstudier kunne være et alternativ for generering av data som grunnlag for revurdering.

## 10.7 Muligheter i pasientjournalene

Fremtidige pasientjournaler bør bygges slik at det er mulig å fange data automatisk til kliniske studier og helseregistre. Helse Midt-Norge innfører nå felles elektronisk pasientjournal, «Helseplattformen», for spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten i Midt-Norge. Mulighetene i Helseplattformen beskrives nedenfor som et eksempel på hvordan journalsystemer kan tilrettelegges for høsting av data til registrene, og dermed forbedre muligheten for oppfølging ved midlertidig innføring av legemidler i nye metoder.

Helseregistre (de som ikke høster data rett fra NPR) og nasjonale kvalitetsregistre vil kunne fange data direkte fra Helseplattformen. Dokumentasjon i naturlig arbeidsflyt for klinikerne er bygget slik at den ivaretar relevante registervariabler ut ifra prinsippet: riktig dokumentasjon på riktig sted til riktig tid. Denne primærdokumentasjon blir gjenbrukt for rapportering til registrene. Dette vil sørge for bedre kompletthet og dekningsgrad, i tillegg til bedret datakvalitet. For å få en gjennomgående integrasjon for automatisk dataoverføring fra alle registrene kreves det ytterligere harmonisert arbeid hos registrene og registerplattformene. Innføringen av felles terminologi i Helseplattformen og etter hvert i helseregistre og nasjonale kvalitetsregistre vil være et ytterligere løft for muligheten til «Real World Data». Den felles terminologien vil bidra med mer eksakt informasjon som er harmonisert og standardisert på tvers av system, og forenkle rapportering og gjenbruk.



## 11. Forskning, kliniske studier, utprøvende behandling

I tilfeller der behandlingsmetodene ikke har tilstrekkelig dokumentasjon til å bli innført, heller ikke midlertidig, gjennom Nye metoder, kan det være et alternativ å tilby pasienter behandlingen som utprøvende behandling, fortrinnsvis gjennom kliniske studier.

I dette kapitlet omtales innledningsvis grensegangen mellom Nye metoder og utprøvende behandling. Videre beskriver kapitlet samhandling mellom Nye metoder og gjennomføring av nylig vedtatt «Nasjonal Handlingsplan for kliniske studier».

### 11.1 Utprøvende behandling

Helsedirektoratet har utviklet en veileder for utprøvende behandling<sup>5</sup>. Veilederen er utviklet særlig for spesialisthelsetjenesten og retter seg primært mot behandlende helsepersonell og ledere.

Med utprøvende behandling menes all behandling der effekt og sikkerhet ikke er tilstrekkelig dokumentert til at behandlingen kan inngå i det ordinære behandlingstilbudet. Det betyr at utprøvende behandling dekker både behandling som prøves ut i kliniske studier og behandling som gis utenfor kliniske studier.

Utprøvende behandling karakteriseres av at det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon av effekt og sikkerhet til at behandlingen kan være en del av det ordinære behandlingstilbudet. Det forutsetter derfor særskilte tiltak for å sikre at pasienten er godt nok informert, at krav til forsvarlig behandling og pasientsikkerhet ivaretas, samt at det tilrettelegges for dokumentasjon av effekter av behandlingen som gis.

Utprøvende behandling skal som hovedregel gis som kliniske studier. Unntaksvis kan det gis til enkeltpasienter utenfor kliniske studier hvis det ikke er mulig å gjennomføre en klinisk studie eller pasienten ikke oppfyller inklusjonskriteriene for en klinisk studie. Samtidig er det slik at utprøvende behandling ikke kan tilbys alle. Når det gjelder utprøvende behandling som gis gjennom en klinisk studie, vil tilgangen bestemmes av studiens krav til inklusjon og rammer for deltakelse. Hensynet til likeverdig tilgang, som er viktig ved etablert behandling, gjelder derfor ikke fullt ut ved utprøvende behandling.

### 11.2 Nasjonal handlingsplan for kliniske studier

Regjeringen vedtok i januar 2021 *Nasjonal handlingsplan for kliniske studier*. Visjonen er at klinisk forskning skal være en integrert del av all klinisk praksis og pasientbehandling.

*Følgende står om presisjonsmedisin/persontilpasset medisin: Med en utvikling i retning av mer persontilpasset medisin vil det være en vekselvirkning mellom etablerte pasientforløp og forskning. Nye studiedesign som tar høyde for særegenhetene ved persontilpasset medisin må utvikles. Det utvikles nye studiemetoder som registerbaserte randomiserte kliniske studier, pragmatiske studier og syntetiske kontrollarmer. De nye måtene å gjennomføre kliniske studier på krever utvikling av kompetanse og kan utfordre etablert metodikk for gjennomføring av metodevurderinger. Fremover må man bli bedre på å utnytte mangfoldet av datakilder om befolkningens liv og helse og inkludere såkalte virkelighetsdata i kliniske*

---

<sup>5</sup> [Nasjonal veileder for utprøvende behandling - Helsedirektoratet](#)

*studier. Virkelighetsdata er som regel generert for andre formål enn den aktuelle studien, men kan gjenbrukes for å belyse studiens problemstillinger, samt kaste lys på nye. Studier som bruker helsedata (Real World Data) kan bidra til utvikling av alternative vurderings- og finansieringsmodeller i Nye metoder.*

Samhandling mellom Nye metoder og *Handlingsplanen for kliniske utprøvinger* er diskutert, og som en del av videreutviklingen av Nye metoder til å kunne håndteres presisjonsmedisin bedre, er det nødvendig med tett dialog mellom Nye metoder og de regionale helseforetakene som har fått i oppdrag å følge opp den nasjonale handlingsplanen for kliniske utprøvinger.

Gjennom europeisk samarbeid har Legemiddelverket informasjon om hvilke legemidler det er søkt markedsføringstillatelse for i EMA (European Medicines Agency) på et tidlig tidspunkt, og metoden meldes som et metodevarsel til Nye metoder. Det kan allerede på det tidspunktet være aktuelt å vurdere behov for kliniske studier, og ha dialog med de regionale helseforetakene om dette, og evt. søke finansiering gjennom KLINBEFORSK.

I tilfeller der det blir gjort en beslutning om midlertidig innføring, vil kliniske prospektive observasjonsstudier kunne være viktige for generering av nye data som grunnlag for revurdering.

I tilfeller der behandlingsmetodene ikke har tilstrekkelig dokumentasjon til å bli innført, heller ikke midlertidig, kan Beslutningsforum si nei til innføring, og samtidig peke på evt. pågående kliniske studier som kan være aktuelle for pasienten. Det er da nødvendig å ha oversikt over pågående, aktuelle kliniske studier.

Aktuelle samarbeidsstrukturer for videre arbeid vil være:

De regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning som er et rådgivende organ og kontaktforum for de regionale helseforetakene og Helse- og omsorgsdepartementet for diskusjon og felles forståelse av overordnede og strategiske forskningsspørsmål. Gruppen skal gi råd om overordnede målsetninger for forskning, utviklingsarbeid og innovasjon i spesialisthelsetjenesten, og på hvilke områder de regionale helseforetakene bør iverksette felles tiltak.

[NorCRIN](#) er et nasjonalt forskningsstøttenettverk som består av de seks universitetssykehusene i landet.

[KLINBEFORSK](#) (Klinisk behandlingforskning i spesialisthelsetjenesten) er et nasjonalt forskningsprogram som ble etablert i 2016. Gjennom dette forskningsprogrammet utlyses det hvert år midler til større kliniske multisenterstudier. Programmet skal orientere seg mot aktuelle kunnskapsoppsummeringer og andre etablerte systemer slik som f.eks. Nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

[NorTrials](#) skal være et gjensidig forpliktende partnerskap for kliniske studier. NorTrials skal bygge opp et profesjonelt mottakerapparat for både store og små aktører i næringslivet, offentlig sektor og andre som gjennomfører studier i norsk helsetjeneste. NorTrials skal fungere som «èn vei inn» for kliniske studier for næringslivet og for helsetjenesten.

Det er opprettet dialog med sekretariatet for «De regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning». Nye metoders behov for koordinering/samarbeid vil være tema på deres møte i august.

IMPRESS-Norway er en stor nasjonal kreftstudie innen presisjonsmedisin som starter i 2021. Målet med studien er å teste godkjente legemidler på nye pasientgrupper basert på krefttype og genetiske forandringer i svulstvevet (molekylær profil). Studien er åpen for alle sykehus i Norge som behandler kreftpasienter og foreløpig deltar tretten sykehus i studien. Pasienter som har fått standard behandling er aktuelle for å delta, og det forventes om lag 250-500 pasienter i året. Studien gjennomføres som et offentlig-privat samarbeid, der industrien tilbyr legemidler med godkjent markedsføringstillatelse for bruk utenfor godkjent indikasjon.

I studien vil det i tillegg til kliniske effektdata samles inn omfattende informasjon om de molekylære endringene i kreftsvulsten ved bruk av blant annet komplett undersøkelse av DNA, helgenom- sekvensering. Dersom svulsten har genetiske endringer som indikerer at pasienten kan ha nytte av utprøvende behandling, vil pasienten vurderes for inklusjon i en klinisk studie. Dette vil enten være en pågående klinisk studie i Norge eller utlandet, eller en kohort basert på et av legemidlene som er tilgjengelig i IMPRESS-Norway.

I arbeidet med oppdraget har det vært dialog med IMPRESS-studien. Det er nødvendig å kartlegge behov for dialog og samhandling mellom Nye metoder og IMPRESS nærmere. Det anbefales at videre oppfølg gjøres i dialogen med de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning.

Det vil også være aktuelt å innlede samhandling med andre aktuelle pågående kliniske studier.

## 12. Administrativ oppfølging

I Nye metoder i dag finnes det ikke verktøystøtte som understøtter prosessene for samhandling og saksbehandling på en helhetlig måte. Det brukes i stor grad e-post for utveksling av informasjon, det er mye manuell håndtering av dokumenter.

Det pågår en konseptfase for å vurdere aktuelle løsninger for systemets behov for et administrativt verktøy. Konseptfasen skal utrede alternativer for ny verktøystøtte for Nye metoder og har blant annet som mål å effektivisere arbeidsprosesser, øke samhandling og forenkle medvirkning.

Behov knyttet til midlertidig innføring er formidlet til prosjekt «verktøystøtte». Dette omfatter administrativt verktøy for blant annet å ha oversikter over metoder som skal følges opp, når skal en metode revurderes, hvilke data skal registreres, hvem skal registrere, hvilke kriterier skal legges til grunn for revurdering mm.

Beslutning om videreføring av prosjektet til planleggingsfase er planlagt høsten 2021.

## 13. Nordisk og europeisk samarbeid

EU-kommisjonen har nylig lansert «EU pharmaceutical strategy for Europe» som omtaler følgende problemstilling: *“Often, new products are priced even higher, with growing uncertainty as to their real-life effectiveness and related overall costs. This puts the budgetary sustainability of health systems at risk, and reduces the possibilities for patients to have access to these medicines”.*

Den nye strategien viser til behovet for å styrke eksisterende og potensielle nye samarbeids-relasjoner på tvers av land.

Det pågår mange europeiske initiativ og samarbeidsprosjekter. Det er ikke gjort en systematisk vurdering av alle aktuelle samarbeidskonstellasjoner i denne utredningen, men noen viktige samarbeidsarenaer knyttet til vurdering av relativ effekt og gjennomføring av helseøkonomiske analyser og bruk av RWD nevnes.

### Europeisk samarbeid om metodevurderinger

[European Network for Health Technology Assessment](#) (EUnetHTA) er et nettverk, opprettet for å utvikle en effektiv og bærekraftig struktur for en fremtidig felles metodevurdering av helseteknologi. Tanken bak prosjektet (EUnetHTA JA3) er å utvikle et felles europeisk system for vitenskapelig vurdering av relativ effektdata for ny teknologi og deling av ressurser samt kompetanseutvikling. Samarbeidet omfatter ikke utarbeidelse av helseøkonomiske analyser, dette må gjøres nasjonalt. For å understøtte felles europeiske metodevurderinger er det utviklet metodologiske retningslinjer, rapportmaler, og detaljerte prosedyrer. Rapporter produsert i EUnetHTA-samarbeidet er offentlig tilgjengelige og kan brukes til nasjonale metodevurderinger. Resultater fra dette europeiske samarbeidet er publisert i form av en rekke HTA rapporter, tekniske rapporter og konkrete anbefalinger for fremtidig europeisk samarbeid på metodevurdering (Future model for collaboration – white paper). Det finnes også publiserte praktiske verktøy til støtte for produksjon av pålitelig, transparent og overførbar informasjon som kan deles mellom land. <https://www.eunetha.eu/tools/>

Legemiddelverket og FHI deltar aktivt i dette europeiske samarbeidet. Selv om prosjektet EUnetHTA JA3 er avsluttet så vil dette samarbeidet fortsette i andre former i påvente av nytt europeisk regelverk i HTA.

[FINOSE](#) er et supplement til EUnetHTA-samarbeidet. FINOSE er et HTA<sup>6</sup>samarbeidsnettverk mellom Finland, Norge og Sverige som ble etablert i 2018. I FINOSE-samarbeidet fordeles arbeidet med den helseøkonomiske vurderingen av et nytt legemiddel mellom Statens legemiddelverk, det finske legemiddelverket FIMEA og Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige. Ett land gjør den kliniske utredningen, det andre landet gjør den helseøkonomiske vurderingen og det siste landet er kvalitetssikrer. Dette skal bidra til raskere metodevurderinger, mer enhetlig praksis i de tre landene og mindre arbeid for firmaene som sender inn dokumentasjon.

### Nordisk Legemiddelforum /BeNeLuxAI

Gjennom arbeidet i Nordisk Legemiddelforum er det skapt en god dialog mellom innkjøps-organisasjonene i Danmark, Norge, Finland, Sverige og Island som har lagt til rette for å kunne etablere blant annet felles forhandlinger og felles anbud på utvalgte legemidler. Et tilsvarende samarbeid er også etablert mellom Belgia, Nederland, Luxemburg, Østerrike og Irland gjennom Beneluxai-samarbeidet. Det er videre etablert samarbeid mellom BeNeLuxAI og Nordisk Legemiddelforum, og 1.juni 2021 [se her](#) publiserte de en felles uttalelse som adresserer problemstillinger som landene står overfor i forbindelse med metodevurderinger og prisforhandlinger på legemidler. Det som fremheves er usikkerhet rundt effekt og særlig langtidseffekt på legemidler som får regulatorisk godkjenning og hvilke konsekvenser dette får for metodevurderingsprosessen og forhandlingene i hvert enkelt land. Videre fremheves utfordringen med stadig økte legemiddelpriser for nye legemidler.

Det pekes videre på at det er behov for å samarbeide om utfordringene beslutningstakere står overfor med å vurdere merverdien ved nye legemidler, og at de vil ha kontinuerlig dialog og en intensivering av samarbeidet mellom landene med sikte på å oppnå mer samsvar i verdivurderinger på tvers av landene.

---

<sup>6</sup> Health Technology Assessment

## European Reference Networks (ERN)

EU startet etableringen av European Reference Networks (ERN) i 2017. Formålet med ERN<sup>7</sup>, som er et virtuelt europeisk nettverk, er å forbedre tilgang til diagnostikk, behandling og tilbud av helsetjenester av høy kvalitet til pasienter med sjeldne sykdommer eller sykdommer som krever særlig tilgang til spisskompetanse. Bakgrunnen for å etablere ERN var at det i alle europeiske land var mange pasienter med sjeldne og komplekse sykdommer hvor det kunne gå år før de fikk stilt en korrekt diagnose. Samtidig var det en erkjennelse av at det er vanskelig for det enkelte land å etablere gode registre og bygge opp kompetanse og fagkunnskap når antallet pasienter med hver enkelt sjelden tilstand er så lavt, og antallet kjente sjeldne sykdommer er så høyt (flere tusen ulike). For å kunne følge med og bidra i internasjonal fagutvikling på området, har norske helsemyndigheter valgt å delta i ERN. ERN består av 24 faglige nettverk som dekker ulike fagområder og som involverer helsetjenestene i 30 europeiske land. Mer om ERN i vedlegg 7.

## Europeisk samarbeid om Real World Data

### European Health Data Space (EHDS)

Helt siden den amerikanske regjeringen publiserte den 21. Century Cure Act i 2017, har det vært et økende fokus på å bruke RWD til forskjellige formål. Denne økende interessen har motivert EU-kommisjonen (EC) til å opprette det europeiske helsedataområdet (European Health Data Space, EHDS) for å fremme utveksling av informasjon på tvers av landegrenser til støtte for medikamentutvikling. Det er mange initiativ under paraplyen EHDS og det er et langsiktig mål om deling av RWD på tvers av landene. Mer om EHDS i vedlegg 8.

## 14. Midlertidig innføring i andre aktuelle land

Sverige, Danmark og Storbritannia har systemer for innføring av legemidler som ligner på Nye metoder, og vi har sett på status for midlertidig innføring og revurdering i disse landene.

I Sverige vurderes legemidler til bruk i primærhelsetjenesten av [TLV](#) (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) etter søknad, mens saker til spesialisthelsetjenesten gjøres av TLV som bestillingsoppdrag fra NT-rådet (Rådet for Nye Terapier) eller ved at TLV selv foreslår at et sykehuslegemiddel skal vurderes. NT-rådet er en ekspertgruppe med representanter fra regionene i Sverige og er beslutningstakere på vegne av regionene. 4-länsgruppen gjennomfører horizon scanning for NT-rådets planlegging og prioriterer legemidler til nasjonal vurdering basert på alvorlighet, relativ effekt, ressursbruk og etiske aspekter. I tilfeller hvor NT-rådet ikke anbefaler nasjonal vurdering er det opp til regionene å håndtere legemidlet i henhold til vanlige rutiner og bruke det basert på skjønn. At et legemiddel ikke håndteres på nasjonalt nivå er ikke en fraråding fra å bruke legemidlet; det betyr kun at NT-rådet ikke vil gi noen anbefaling.

---

<sup>7</sup> Fra ERN side nettsider:

Health systems in the European Union aim to provide high-quality, cost-effective care. This is particularly difficult however, in cases of rare or low-prevalence complex diseases which affect the daily lives of around 30 million EU citizens. European Reference Networks (ERNs) are virtual networks involving healthcare providers across Europe. They aim to facilitate discussion on complex or rare diseases and conditions that require highly specialised treatment, and concentrated knowledge and resources.

TLV har gjort noen beslutninger om midlertidig innføring med krav om revurdering for legemidler i primærhelsetjenesten (eks Translarna), men foreløpig ikke for sykehuslegemidler.

TLV fikk i 2020 i oppdrag fra regjeringen å utvikle helseøkonomiske metoder for presisjonsmedisin og utrede mulige betalingsmodeller for ATMP. TLV ferdigstilte sitt arbeid i april 2021. Sluttrapporten finnes [her](#). Rapporten beskriver utfordringene rundt vurdering av presisjonsmedisin på samme måte som vi gjør i denne rapporten. I tråd med mandatet drøfter TLV i sin rapport utfordringene i de helseøkonomiske vurderingene og bruk av alternative prismodeller mer detaljert enn det vi har gjort. Tiltakene i rapporten er blant annet å videreføre arbeidet med å forbedre metodikk knyttet til usikkerhet og utrede forutsetningene for inngåelse av nasjonale alternative betalingsmodeller, inklusive resultatbaserte betalingsmodeller.

I Danmark er det Medisinrådet som utarbeider anbefalinger for hvilke nye legemidler som skal inngå som en del av standardbehandlingen ved landets sykehus. Medisinrådet vurderer om det er et rimelig forhold mellom den kliniske verdien av legemidlet og kostnadene. I Danmark arbeides det med en prosess med mulighet for betinget anbefaling, men denne prosessen er enda ikke godkjent.

I Storbritannia er det [NICE](#) (The National Institute for Health and Care Excellence) som har ansvar for å utarbeide evidensbaserte nasjonale behandlingsretningslinjer og gjennomføre helseøkonomiske vurderinger for legemidler. NICE er et rådgivende organ til NHS (National Health Services) i England og Wales. NICE utarbeidet i 2018 prosedyrer for hvordan avtaler om midlertidig innføring med krav om revurdering på et gitt tidspunkt skal utformes. Det kan inngås to typer konfidensielle avtaler med legemiddelleverandøren. Enkle avtaler med fastsatte prisrabatter eller mer kompliserte avtaler som kan være enten finansielle eller resultatbaserte. Disse avtalene bygger på OECD sine anbefalinger på tilsvarende måte som vårt «Rammeverk for alternative prisavtaler». NICE har utarbeidet detaljerte beskrivelser for gjennomføring av prosessen inklusive krav til innhold, hvem skal delta i arbeidet, ansvarsfordeling, når skal revurdering skje, hvilke kriterier skal legges til grunn osv.

Cancer Drug Fund (CDF) er en særordning for rask innføring av kreftlegemidler i England. NHS i England har etablert et fond for å finansiere kreftmedisiner. I 2016 ble dette fondet revitalisert til å gjennomføre tidligfinansiering av kreftlegemidler som er antatt kostnadseffektive basert på en provisorisk positiv anbefaling fra NICE. Beslutning om innføring av indikasjoner/legemidler er tidsbegrenset, dvs at beslutning om finansiering skal revurderes før eventuell innføring i etablert behandling. Dersom beslutning om videre finansiering er negativ ved revurderingen, må firma fortsette å tilby behandling til pasienter som allerede står på behandlingen inntil pasienten ikke lenger har klinisk effekt, er progrediert og kliniker stopper behandlingen.

Det [pågår et arbeid i NICE](#) for å optimalisere prosessene for gjennomføring av metodevurderinger og terapianbefalinger, der diskuteres blant annet hvordan vurderinger og prioriteringer av «høyspesialisert behandling» skal gjennomføres, inklusive presisjonsmedisin, ATMG, sjeldne tilstander mm. I arbeidet er det også et mål å sikre ensartede rutiner ved «managed access entry». Problemstillingene som omtales i arbeidet er i tråd med utfordringene som presenteres i vår rapport. Resultatene fra utviklingsarbeidet i NICE vil være et nyttig bidrag for videre oppfølging i Norge.

## 15. Implementering og oppfølging av tiltakene

De regionale helseforetakene er eiere av Nye metoder og vil dermed være ansvarlige for å implementere de foreslåtte tiltakene. Det er pågående mange prosesser, og implementeringen bygger i stor grad på prosesser som allerede er i gang, dette gjelder spesielt metodevurderinger, hvordan håndtere usikkerhet og bruk av alternative prisavtaler.

Hovedtiltakene for å legge til rette for midlertidig innføring, revurdering og utfasing som det pekes på i dette arbeidet er:

Hovedtiltakene for å legge til rette for midlertidig innføring, revurdering og utfasing som det pekes på i dette arbeidet er:

1. Aktørene i Nye metoder må i fellesskap operasjonaliser kriteriene og fastsette prosess for midlertidig innføring, inklusive hvordan usikkerhet skal håndteres i beslutningene og bruk av alternative prisavtaler. Kliniske eksperter må involveres i dette arbeidet. Arbeidsgruppen bes arbeide videre med dette.
2. Det må vurderes hvordan helseregistre og kvalitetsregistre kan utvikles slik at de kan benyttes for spesifikk oppfølging knyttet til midlertidig innføring og revurdering.
3. Nødvendig samhandling med «Handlingsplan for kliniske studier» skjer via dialog med de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning. Det er naturlig at ivaretagelse av Nye metoders behov for samarbeid gis som oppdrag til de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning. Dette inkluderer også å sikre dialog og samarbeid med aktuelle kliniske studier, inklusive IMPRESS.
4. Det er mange pågående prosesser for nordisk og europeisk samarbeid. Det bør vurderes om det er hensiktsmessig og av interesse å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig innføring er aktuelt.

## Vedlegg til Sluttrapport:

### Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.

#### Vedlegg:

1. Mandat for oppdraget .....	28
2. Organisering av- og aktiviteter i prosjektet.....	35
3. Diagnostiske tester oppdrag til FHI.....	37
4. Notat fra Melanor til Nye metoder.....	38
5. Oppsummering kartlegging INSPIRE.....	44
6. Informasjon om registre innen sjeldenfeltet.....	46
7. European Reference Networks (ENR):.....	48
8. Notat European Health Data Space (EHDS).....	49
9. Notat fra LMI.....	50
10. Notat fra Center for Cancer Biomarkers.....	56
11. Brev fra onkologisk fagmiljø om oppnevning av fagekspert.....	60



## Vedlegg 1

# Mandat

*Oppdrag om utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.*

## 1 Innledning

### 1.1 Formålet med dokumentet

Hensikten med dette dokumentet er å beskrive hvordan følgende oppdrag gitt i Oppdragsdokument 2020:

*«De regionale helseforetakene, skal under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye Metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten», skal løses.*

## 2 Bakgrunn

Det vises til 2 oppdrag gitt i 2019 knyttet til utfasing av metoder:

*De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF og basert på prioriteringskriteriene, 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 trygger metoder. Det skal bygge på arbeidet gjort i England gjennom "The Evidence-based intervention programme" og andre internasjonale erfaringer. De regionale helseforetakene skal, i samarbeid med Helsedirektoratet, vurdere behov for å harmonisere nasjonale faglige retningslinjer og behov for endringer i finansieringsordningene. De regionale helseforetakene skal orientere om status i arbeidet innen 1.november 2019.*

*De regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, skal i samarbeid med Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og øvrige aktører i Nye metoder utvikle modeller for utfasing av behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten i systemet for Nye metoder. Modellene skal tilrettelegge for å aktivt identifisere, selekttere og vurdere behandlingsmetoder for utfasing gjennom for eksempel bruk av Real World Data og re-evaluering av behandlingsmetoder i bruk i spesialisthelsetjenesten. Det forutsettes at relevante internasjonale erfaringer på området trekkes inn i arbeidet.*

Oppdragene ble løst i et felles prosjekt «Prosjekt revurdering av behandlingsmetoder» («Revurderingsprosjektet»). Rapport fra Revurderingsprosjektet ble godkjent av styringsgruppen (det interregionale fagdirektørmøte + konserntillitsvalgte) den 21.10.19.

I 2020 ble følgende oppdrag gitt fra Helse- og omsorgsdepartementet til RHF-ene:

*«Det vises til to oppdrag til de regionale helseforetakene i 2019 om revurdering av behandlingsmetoder. De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF og i samarbeid med Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og øvrige aktører i Nye metoder videreføre arbeidet i 2020 i tråd med statusrapport av 1. november 2019, herunder pilotering av fem metoder. Ny status for arbeidet skal leveres innen 1. november 2020. De regionale helseforetakene må vurdere om det kan være behov for særskilt støtte til omstilling ved utfasing av tjenester i sykehus, for eksempel grunnet manglende forskningsbasert dokumentasjon om effekt eller fordi det er utviklet bedre og tryggere metoder».*

Oppdraget angir dermed at arbeidet som ble påbegynt i 2019 skal videreføres.

I tillegg til ovennevnte oppdrag, ble følgende oppdrag gitt i Oppdragsdokument 2020:

*«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten».*

Opprinnelig var det planlagt å løse oppdraget som et del av «Revurderingsprosjektet».

Som en konsekvens av Covid-19 er «Revurderingsprosjektet» utsatt inntil videre.

Oppdraget foreslås derfor løst og organisert uavhengig av «Revurderingsprosjektet».

Det kan evt. vurderes om prosjektene skal ses i sammenheng når «Revurderingsprosjektet» gjenopptas.

### 3. Resultatmål og leveranser

- Beskrive erfaringer fra systemer for midlertidig innføring og revurdering internasjonalt
- Beskrive nødvendige endringer i Nye Metoder for å tilrettelegge for vurdering og innføring av persontilpasset medisin i helsetjenesten
- Anbefale en modell for revurdering av behandlingsmetoder i Nye Metoder for å tilrettelegge for vurdering og innføring av persontilpasset medisin i helsetjenesten
- Plan for implementering av nødvendige endringer i Nye Metoder
- Arbeidet vil oppsummeres i en sluttrapport

#### 2.1 Avhengigheter

Prosjektet har grenseflater mot annet arbeid som utføres i regi av de regionale helseforetakene (RHF-ene).

##### Revurderingsprosjektet.

Informasjonsutvekslingen mellom arbeidsgruppen i revurderingsprosjektet vil ivaretas fortløpende og systematisk.

##### Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin

Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin er en arena for informasjonsutveksling, erfaringsoverføring og kunnskapsdeling innenfor relevante fagområder av persontilpasset medisin. Formålet er å legge til rette for økt harmonisering, felles kompetansenivå og bedre samarbeid nasjonalt for å fremme enhetlig og god implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten.

Samhandlingen med kompetansenettverket ivaretas gjennom at de regionale nettverkslederene inviteres til å delta i prosjektgruppen.

##### INSPIRE

INSPIRE er et samarbeidsprosjekt mellom blant annet Kreftregisteret, Kreftforeningen og legemiddelindustrien. Prosjektet er en pilot på hvordan man kan etablere løsninger for datafangst av medikamentell behandling fra utvalgte sykehus til Kreftregisteret.

Målet med INSPIRE er å kunne benytte Kreftregisteret til oppfølging av pasientbehandlingen. Samhandling med INSPIRE sikres gjennom dialog og særmøter med prosjektleder for INSPIRE.

##### Fagråd for persontilpasset medisin i Helsedirektoratet

Formålet med fagråd for persontilpasset medisin i Helsedirektoratet er å sikre samordnet og koordinert oppfølging av implementering av anbefalingene i den nasjonale strategien for persontilpasset medisin, samt å sikre forankring i helsetjenesten og å sikre riktig prioritering. For å sikre samhandling, inviteres Helsedirektoratet med i prosjektgruppen.

Andre tilgrensende oppdrag som grenser til aktuelle oppdrag som kan ha betydning for løsning av oppdraget. Det etableres dialog med prosjektene.

I Oppdragsdokument 2020 er følgende oppdrag gitt: *De regionale helseforetakene skal utvikle og etablere felles rammeverk/kriterier for utprøvende behandling som kan tilbys enkeltpasienter etter en individuell vurdering, i tråd med de nasjonale prinsippene for utprøvende behandling. Helse Sør-Øst RHF skal lede arbeidet.*

I Oppdragsdokument 2020 er følgende oppdrag gitt: *De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, legge til rette for bruk av molekytlære tester, genpaneler og biomarkører i forskning og klinisk praksis og samordne nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin til forskning og klinikk.*

Prosjektet har også grenseflate mot Klinforsk som må avklares.

## 4 Gjennomføring av oppdraget

Oppdraget er en videreføring av oppdraget i 2019 om å utvikle modeller for utfasing av behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten i systemet for Nye metoder.

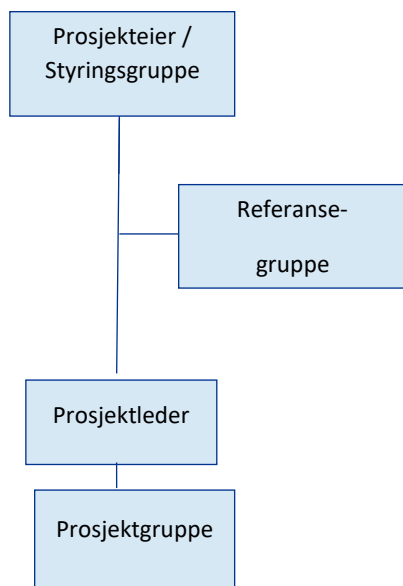
Prosjektet skal utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder. Utredningen vil beskrive hvordan systemet Nye Metoder bør tilrettelegges for å håndtere de særskilte behovene ved implementering av persontilpasset medisin.

Utredningen vil drøfte revurdering som en konsekvens av midlertidig innføring. Ved midlertidig innføring legges det allerede på beslutningstidspunktet en forutsetning om revurdering på et gitt tidspunkt. Det betyr at beslutningen betinger at det i tiden frem til ny vurdering skjer en kunnskapsgenerering som grunnlag for revurderingen og at det eksisterer et system som følger opp de midlertidige beslutningene og sikrer at revurdering blir gjennomført.

Oppdraget vil gjennomføres i følgende arbeidsstrømmer:

- Kartlegge og beskrive:
  - Systemer/erfaringer fra andre land
  - Regulatoriske ordninger
  - Hvilke systemer er tatt i bruk i Nye Metoder pr nå
- Muligheter og begrensninger innenfor rammen av Nye Metoder
- Anbefaling av ordning(er) og nødvendige tiltak
- Prosess for implementering

## 5 Organisering



### Styringsgruppe

Interregionalt fagdirektørmøte + konserntillitsvalgte

Dette er den samme styringsgruppen som i «Revurderingsprosjektet»

### Prosjektgruppe

- Prosjektleder: Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
- Helse Sørøst (1)
- Helse Vest (1)
- Helse Nord (1)
- Sykehusinnkjøp, LIS (1)
- Statens Legemiddelverk (1)
- Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin (1)
- Helsedirektoratet (1)
- Folkehelseinstituttet (1)

Nye Metoder v/sekretariatet, deltar som sekretær i arbeidet.

Det foreslås ett medlem i prosjektgruppen fra hver aktør i tillegg til en fra hver av regionene, Det forutsettes at alle deltakerne i arbeidsgruppen setter av tid til å bistå i prosjektet. Det legges opp til månedlige Skype-møter i prosjektgruppen. I tillegg vil det gjennomføres temabaserte arbeidsmøter med hele eller deler av prosjektgruppen, fortrinnsvis på Skype. Det vil også arrangeres innspillsmøte med blant annet klinikere.

## Referansegruppe

Nye Metoder har en bredt sammensatt referansegruppe. Det vil være hensiktsmessig å benytte deler av denne referansegruppen som referansegruppe i dette prosjektet.

Følgende sammensetning av referansegruppen foreslås:

- Kreftforeningen (Stine Høibakk-Nissen)
- Legeforeningen (Anita Lyngstadaas og Daniel Heinrich)
- LMI (Line Walen)
- Melanor (Henriette Ellefsen Jovik og Tove Ofstad)
- Helsetilsynet (Hans Petter Næss)
- FFO (Arnfinn Aarnes)

Medvirkning fra de ansatte vil ivaretas gjennom at konserntillitsvalgte er medlemmer i styringsgruppen.

Brukermedvirkning vil ivaretas gjennom representasjon av FFO og Kreftforeningen i referansegruppen.

## Finansiering

Deltakerne dekker egne kostnader.

## 6 Framdriftsplan

### Milepælsplan

Milepæl			
M1	Mandat er godkjent	Interregionalt fagdirektørmøte	31.08.20
M2	Kartlegging er ferdigstilt	Prosjektgruppe	01.11.20
M3	Muligheter og begrensninger innenfor rammen av Nye Metoder er beskrevet	Prosjektgruppe	01.11.20
M4	Nødvendige tiltak er identifisert	Prosjektgruppe	01.01.21
M5	Forslag til prosess for implementering er beskrevet	Prosjektgruppe	01.01.21
M6	Anbefalinger av ordninger og nødvendige tiltak er besluttet	Styringsgruppe	Februar 2021
M7	Sluttrapport er godkjent	Styringsgruppe	mars 2021

Endelig godkjenning i nasjonalt AD-møte i april 2021.

### Prosjektgruppemøter

Tidspunkt	Tema
September	Gjennomgang av oppdrag/mandat/avgrensninger Plan for arbeidet Fordeling av arbeidsoppgaver
Oktober	Gjennomgang kartlegging Muligheter og begrensninger innenfor rammen av Nye Metoder
November	Kartlegging er ferdigstilt Diskusjon om tiltak
Desember	Fastsette tiltak Anbefaling av ordning(er) og nødvendige tiltak
Januar 2021	Anbefaling av ordning(er) og nødvendige tiltak
Februar 2021	Utkast sluttrapport
Mars 2021	Ferdigstille sluttrapport

### Styringsgruppemøter

Tidspunkt	Tema
31.august	Godkjenning av mandat (interregionalt fagdirmøte)
November	Statusrapportering/avklaringer
Januar 2021	Anbefalinger av ordninger og nødvendige tiltak
Februar 2021	Utkast til sluttrapport
Mars 2021	Godkjenning av sluttrapport

Sluttrapporten legges frem for godkjenning i AD-møte i april 2021

### Referansegruppemøter

Tidspunkt	Tema
September/Oktober 2020	Informasjon /aktuelle problemstillinger
Desember 2020/Januar 2021	Informasjon/aktuelle problemstillinger

# Organisering og aktiviteter

Dette oppdraget er løst med følgende organisering:

### Styringsgruppe

Interregionalt fagdirektørmøte + konserntillitsvalgte

- Henrik Sandbu (310820-311220) Bjørn Gustafsson (fra 010221), fagdirektør, Helse Midt-Norge, prosjekteier
- Jan Frich, fag- og viseadministrerende direktør (310820-140521), og Lars Eikvar, kst fagdirektør (140521), Helse Sør-Øst
- Jan Tollåli, fagdirektør, Helse Nord
- Baard-Christian Schem, fagdirektør, Helse Vest
- Anita Solberg, KTV, Helse Midt-Norge
- Christian Grimsgaard, KTV, Helse Sør-Øst

Det er avholdt 4 digitale møter i styringsgruppen

### Prosjektgruppe

- Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF, prosjektleder
- Ole Tjomsland, Helse Sør-Øst RHF
- Kandiah Panchakulasingham, Helse Vest RHF
- Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
- Michael Vester, sekretariatet Nye Metoder
- Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp, LIS
- Einar Andreassen (til 20.mai) /Yvonne Anne Michel (fra 20.mai), Statens legemiddelverk
- Gunnar D Houge, Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin
- Grethe Synnøve Foss, Helsedirektoratet
- Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
- Mona Sundnes, Brukerrepresentant

Det er avholdt 10 digitale møter i prosjektgruppen

### Referansegruppe

Nye Metoder har en bredt sammensatt referansegruppe. Deler av denne referansegruppen er benyttet som referansegruppe i dette prosjektet.

Referansegruppen har hatt følgende sammensetning:

- Kreftforeningen (Stine Høibakk-Nissen)
- Legeforeningen (Anita Lyngstadaas og Daniel Heinrich)
- LMI (Hege Edvardsen)
- Melanor (Henriette Ellefsen Jovik og Tove Ofstad)
- Helsetilsynet (Hans Petter Næss)
- FFO (Arnfinn Aarnes)

Det er avholdt 3 digitale møter i referansegruppen

Oppdraget hadde opprinnelig frist for leveranse til HOD 1.mars 2021, men på grunn av Covid-19 ble fristen utsatt til 01.07.21.



## Aktiviteter i prosjektet

### Møter med fagmiljø

For å sikre involvering av de kliniske fagmiljøene på en effektiv måte er det avholdt 3 digitale møter med fagmiljø og 2 møter ned fagrådet for persontilpasset medisin i Helsedirektoratet i

- 1) Innspillsmøte med onkologer 22.02.21  
Tema usikkerhet ved vurdering av legemidler til behandling av agnostiske svulster
- 2) Innspillsmøte med onkologer 07.06.21  
Utkast til rapport var sendt ut før møte. Innspill til tiltak og operasjonalisering av resultatbaserte avtaler var hovedtema.
- 3) Innspillsmøte fagmiljø innen sjeldne tilstander 01.06.21  
Utkast til rapport var sendt ut før møte. Innspill til tiltak og operasjonalisering av resultatbaserte avtaler var hovedtema.
- 4) Møter i fagrådet for persontilpasset medisin i Helsedirektoratet  
Tema i møte 05.03.21 var innspill til beskrivelse av utfordringene og forslag til tiltak  
Tema i møte 18.05.21 var innspill til foreløpig rapport som var sendt ut på forhånd.

Det har vært stor interesse for prosjektet og prosjektgruppen eller deler av den har gjennomført møter med mange interessenter.

### Møteaktivitet

- Møter med IMPRESS og Connect
- Møter med kreftregisteret og INSPIRE
- Møte med Norsk register for arvelige og medfødte nevrologiske sykdommer
- Møte med sekretariatet for Nye metoder ad Verktøystøtte og muligheter
- Møte med FHI ad diagnostiske tester
- Møte med Melanor ad medisinsk utstyr
- Møte med FHI ad Satsningsforslag 2022 – Legemiddeldata fra institusjon til Legemiddelregisteret
- Møte med Legeforeningen «Kloke valg»
- Møte med PROBA om evalueringen av Nye metoder

Presentasjon av oppdraget:

- Frokokostseminar 23.11.21
  - Hvor god er Norge på persontilpasset medisin?
- Deltakelse i Podcast Radium 20.01.21 – Tema: Midlertidig innføring av persontilpasset medisin?

Det har også i perioden vært møte i den tverretattlig metodegruppe med tema hvordan håndtere usikkerhet i metodevurderinger ved lite dokumentasjon

### Mottatt skriftlige innspill fra er vedlagt:

- De onkologiske faggruppene om bruk av kliniske fagekspertes
- Legemiddelindustriforeningen (LMI)
- Melanor – bransjeorganisasjonen for medtek og lab
- Centre for Cancer Biomarkers (CCB)

### Oppdrag til FHI fra Bestillerforum ad diagnostiske tester

Bestillerforum har gitt Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en rapport som presenterer ulike tilnæringsmåter og viktige veivalg for utforming og gjennomføring av metodevurderinger av tester for valg av kreftbehandling (ID2019\_074).

Hensikten med rapporten er å avklare når det er hensiktsmessig å gjennomføre metodevurderinger av farmakogenetiske tester og hva hvilken informasjon som skal inngå i slike metodevurderinger. Rapporten skal utarbeides i samarbeid med fagekspertene som er oppnevnt av de regionale helseforetakene, og har foreløpig resultert i et forslag til rammeverk for fremtidige metodevurderinger.

Rammeverket skal piloteres i spesifikke oppdrag. Folkehelseinstituttet ønsker å bruke erfaringer fra disse spesifikke oppdragene til å vurdere hvilke fremgangsmåter som egner seg. I sin nåværende form skiller rammeverket mellom vurdering av testers analytisk validitet, klinisk validitet og klinisk nytte. Andre aspekter som kan vektlegges er praktiske og organisatoriske forhold, etikk, juss og pasientperspektivet. Ulike piloter skal legges frem for fagekspertene, Bestillerforum og Beslutningsforum, og brukes som utgangspunkt for å diskutere relevansen av de ulike innholdselementene. Ved vurdering av klinisk nytte vurderes testen i lys av hvordan bruken av spesifikke tester påvirker behandlingsvalg og pasientutfall, noe som kan aktualisere behov for å utvikle integrerte evalueringsmodeller der tester og medikamenter vurderes i den samme modellen.

Parallelt med utviklingen av rammeverk for metodevurdering pågår det flere initiativ som har særlig relevans for vurdering av organisatoriske forhold. I januar 2021 publiserte DNV-GL og BIGMED en [rapport](#) om tekniske og organisatoriske faktorer knyttet til implementering av NGS (Next-generation sequencing) diagnostikk i nordiske land. I november 2020 publiserte Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin en [rapport](#) som viser at tilbudet om gentesting av kreftpasienter varierer mellom helseforetakene. Den samme rapporten viser at de fleste sykehusene som ikke har etablert NGS i rutine har konkrete planer om å innføre dette i løpet av 2021. Innføring av NGS i stor skala vil påvirke bruken av enkeltstående tester, og det er viktig å vurdere hvordan dette vil påvirke behovet for metodevurderinger i systemet Nye metoder.

Med dette som bakgrunn har Folkehelseinstituttet fått utsatt frist på leveransen som opprinnelig skulle leveres i mars 2020.

Nylig har Folkehelseinstituttet også meldt seg inn i et offentlig-privat samarbeidsprosjekt om persontilpasset medisin på kreftfeltet – CONNECT. CONNECT knytter sammen flere viktige initiativer som skal bidra til implementering av presisjonsmedisin innen kreft (InPreD, IMPRESS og INSIGHT), og det er forventet at dette arbeidet vil bidra til videreutvikling av metodevurderingsarbeidet ved Folkehelseinstituttet.

## Vedlegg 4

Notat fra Melanor til oppdraget midlertidig innføring og revurdering i Nye metoder

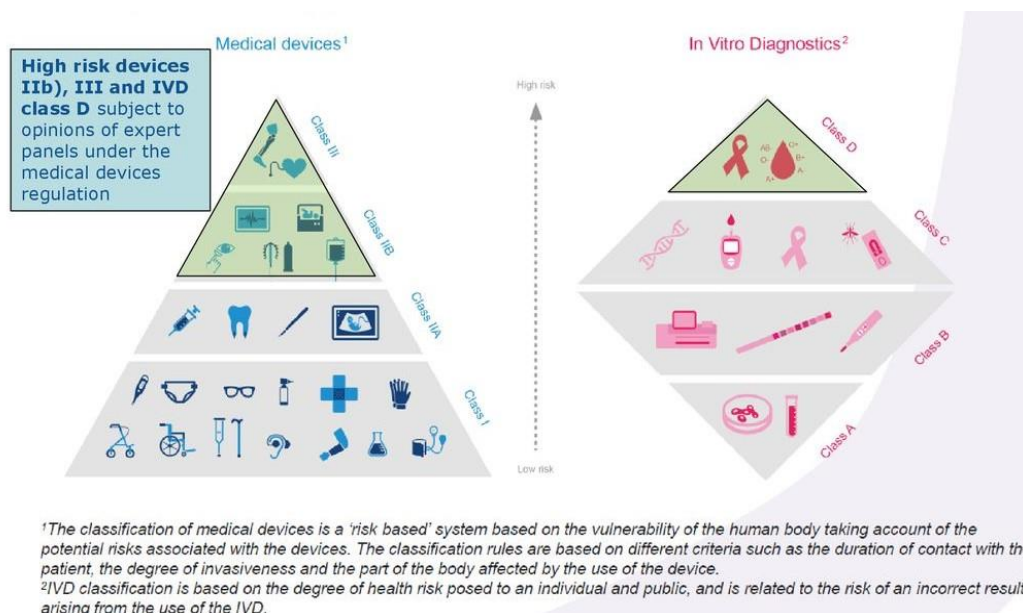
### Bakteppe

I forbindelse med lansering av Ny nasjonal helse- og sykehusplan i november 2019, pekes det på sentrale utfordringer som at «vi blir flere, vi blir eldre, flere av oss får kroniske sykdommer, og vi forventer mer av helsetjenesten. Mangel på arbeidskraft, spesielt sykepleiere og helsefagarbeidere, setter grenser for hvordan vi kan løse oppgavene i helsetjenesten». Videre pekes det på at teknologi er ett av fem viktige verktøy for å møte disse utfordringene; «**Teknologi:** - For mange pasienter kan det være belastende å reise til sykehuset for å få behandling. Nå vil regjeringen ha et skifte i måten behandlingen tilbys på. Flere tjenester skal flyttes nærmere pasienten. Det utadvendte sykehuset skal møte pasientene der de bor, og samarbeide tettere med kommunen og andre sykehus. Teknologi er et viktig verktøy for disse arbeidsmetodene»

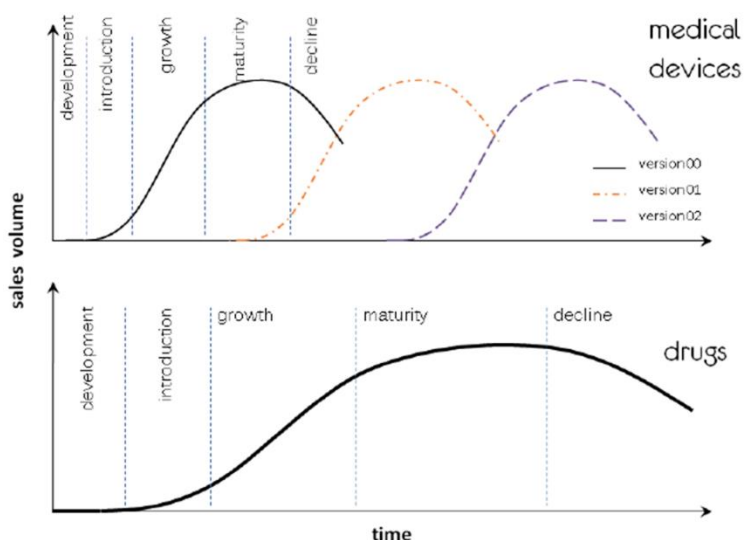
[Lenke til regjeringens hjemmeside](#)

Nasjonal helse- og sykehusplan slår med dette ettertrykkelig fast at utvikling av helse- og omsorgstjenesten forutsetter utvikling i tilnærming, løsninger og verktøy. Melanor vil understreke at dette krever beslutningssystem og prosesser, organisasjons- og styringsmodeller samt finansierings- og gjennomføringsmodeller som egner seg for å vurdere, investere i og implementere løsningene.

Vi mener det er en utfordring at løsninger som utfordrer eksisterende beslutningsmodeller, forsinkes eller stoppes fordi de ikke passer inn i dagens format. Viktige løsninger som ikke når norske pasienter kan ha stor konsekvens for livet til den enkelte pasient. Melanor er bekymret fordi vi tror dette er et problem som vil øke de kommende år.



## Noen særtrekk ved medisinsk utstyr



### *Flest SMB'er*

Av Europas mer enn 30 000 leverandører av medisinsk utstyr, er de aller fleste små eller mellomstore bedrifter med begrensede ressurser. I dette markedet er derfor effektive og rasjonelle prosesser ekstra viktig. Det motsatte har store konsekvenser for leverandørens bærekraft, utvikling og innovasjonsevne, og på sikt enda viktigere; norske pasienters og helsetjenestens tilgang på nytt og viktig utstyr.

En for ressurs- og tidkrevende «innføringsmodell» i Norge, kan samtidig ha konsekvenser for større, internasjonale medisinske utstyrprodusenters introduksjon av innovasjon i Norge, og påvirke tilgangen for helsetjenesten og norske pasienter.

### **Stor bredde og variasjon**

Det finnes om lag 500 000 ulike typer medisinsk utstyr. Området har mange og svært ulike produkter, deriblant 40 000 ulike in vitro-diagnostisk utstyr. Både plaster, tester, rullestoler, skannere og implantater er medisinsk utstyr. Med slik bredde og variasjon mener vi det er lite hensiktsmessig med en rigid norsk mal for alle ulike «metoder som ikke er legemidler». Vi mener det er behov for mer differensiert og pragmatisk tilnærming.

### **Kort livssyklus og høy innovasjonstakt.**

Medisinsk utstyr preges av en konstant strøm av innovasjoner. I 2019 var det nesten dobbelt så mange (14 000) patentsøknader for medisinsk utstyr, som for legemiddelområdet i Europa. Den vanlige livssyklusen for medisinsk utstyr er vesentlig kortere enn for et legemiddel. Det tar ofte bare 18-24 måneder før nytt eller forbedret utstyr er tilgjengelig. (Santos 2012:15, figur 5).

### **Noen viktige innovasjonstrender på utstyrsområdet**

Mye av innovasjonen av medisinsk utstyr drives av behovet for bedre og mer effektiv behandling, og økonomisk- og ressursmessige bærekraftige løsninger. I stedet for fokus på sykdom, blir det mer fokus på god helse og hvordan kan vi løse helse Dette kan virke skremmende, men formålet er bedre behandling og resultater for pasientene, til en bedre pris.

**Konvergens:**

Konvergens av teknologier hvor ulike fagområder går sammen for å skape helhetlige helseløsninger, vil gi muligheten for å leve lengre og sunnere, og kan bidra til viktige endringer i helsevesenet.

I løpet av de neste tiårene vil big data, bærbare sensorer og personlig medisin være gamle nyheter. Fremtiden for medisinsk teknologi er smartere, smidigere og mer gjennomgripende løsninger. Den sykdomsspesifikke, frittstående dingsen vil vike for den smarte, tilkoblede, integrerende løsningen som aktiviserer, informerer og monitorer pasienten, mens den kommuniserer med helsetjenesten

**Forebygging:**

I økende grad vil vi kunne avdekke og anvende informasjon om bl.a. genetik og livsstil for å leve et sunt liv, ha best mulig helse og unngå sykdom som belaster den enkelte og samfunnet.

**Optimalisert bruk av knappe personellressurser:**

Med knapphet på helsefaglig- og omsorgspersonell blir det viktig å anvende verdifullt personell på de områdene det er helt nødvendig. En viktig utviklingstrend handler om å «optimalisere» den menneskelige samhandlingen, og effektivt benytte tilgjengelig fag- og omsorgspersonell best mulig for pasientene og helsetjenesten.

Konvergens av teknologier hvor ulike fagområder går sammen for å skape helhetlige helseløsninger, vil gi muligheten for å leve lengre og sunnere, og kan bidra til viktige endringer i helsevesenet.

I løpet av de neste tiårene vil big data, bærbare sensorer og personlig medisin være gamle nyheter. Fremtiden for medisinsk teknologi er smartere, smidigere og mer gjennomgripende løsninger. Den sykdomsspesifikke, frittstående dingsen vil vike for den smarte, tilkoblede, integrerende løsningen som aktiviserer, informerer og monitorer pasienten, mens den kommuniserer med helsetjenesten

**Forebygging:**

I økende grad vil vi kunne avdekke og anvende informasjon om bl.a. genetik og livsstil for å leve et sunt liv, ha best mulig helse og unngå sykdom som belaster den enkelte og samfunnet.

**Optimalisert bruk av knappe personellressurser:**

Med knapphet på helsefaglig- og omsorgspersonell blir det viktig å anvende verdifullt personell på de områdene det er helt nødvendig. En viktig utviklingstrend handler om å «optimalisere» den menneskelige samhandlingen, og effektivt benytte tilgjengelig fag- og omsorgspersonell best mulig for pasientene og helsetjenesten.

## Våre erfaringer med medisinsk utstyr i Nye metoder

Vi opplever allerede i dag at en del utstyr utfordrer dagens mekanismer og praksis for opptak i helsetjenesten. Med attributter og effekter som går på tvers av dagens organisering, finansiering og regulering ser vi eksempler på at norske pasienters tilgang til nye muligheter forsinkes og stoppes.

Med innovative løsninger dukker ofte nye problemstillinger opp, og utstyrsleverandørene mener det er behov for et godt og effektivt vurderingssystem for medisinsk utstyr, som sikrer norske pasienter og norsk helsetjeneste sin tilgang på viktige nye løsninger.

### **Flaskehals for medisinsk utstyr**

Etter åtte år med Nye metoder, er dessverre Melanors opplevelse at dagens system forsinkes og gir norske pasienter og helsetjenesten dårligere tilgang på medisinsk utstyr.

### **Bærekraft og legitimitet?**

Dagens Nye metoder er svært tid- og ressurskrevende. I perioden 2013-2020 var gjennomsnittlig tidsforløp fra Bestillerforum bestilte metodevurdering til endelig konklusjon i Beslutningsforum (eller Bestillerforum) godt over to år for saker vedrørende medisinsk utstyr, diagnostikk og tester. I syv av totalt 25 saker med medisinsk utstyr har det gått mer enn tre år. Dette står i direkte motsetning til mål om rask tilgang til nye og viktige metoder.

Medisinsk utstyrsområde er stort og variert, med mer en 500 000 ulike typer utstyr. Fra oppstart i 2013 har Bestillerforum RHF totalt behandlet 79 saker definert under medisinsk utstyr, diagnostikk og tester. På åtte år er det bestilt 25 metodevurderinger på medisinsk utstyr, diagnostikk og tester. Kun åtte saker har fått beslutningen «kan innføres». Åtte har fått beslutningen «skal ikke innføres». I flere av sakene er det utfordringer knyttet til tilgjengelig dokumentasjon. Ifølge leverandørene har beslutningen «kan innføres» hatt liten betydning for opptak av metoden i klinisk praksis, og pasientens tilgang til metoden. Vi mener at disse tallene underbygger at metodevurdering ikke har blitt et viktig virkemiddel i forhold til medisinsk utstyr.

### **Åpenhet og samhandling?**

I dag skal det ikke være direkte kontakt mellom leverandørene og Bestillerforum RHF og Beslutningsforum RHF. Melanor mener dette er en utfordring, ettersom tidsforløpet for medisinsk utstyr, fra oppdrag til konklusjon, i snitt er mer enn to år. Når tidsforløpet er så langt, mener vi det er behov for dialog, oppdatering og supplering underveis. Leverandørene er en viktig kilde til informasjon om spesifikke metoder. Vi tror derfor det vil være effektivt dersom leverandørene har anledning til å bidra med nødvendig informasjon i direkte dialog med Bestillerforum RHF og Beslutningsforum RHF.

### **Rigid anvendelse av GRADE**

Det er utfordrende når GRADE-prinsippene rigid legges til grunn for vurderinger av medisinsk utstyr. Melanor ønsker å utfordre dette;

- I EUnetHTA benytter 13 av 48 institusjoner som vurderer legemidler og medisinsk utstyr GRADE i sine sammenstillinger (Børlum Kristensen 2017: 60 fig 33). Det innebærer at det er 35 institusjoner som har en annen måte å gjøre det på. Fremfor rigid bruk av GRADE, mener vi det er viktig å være åpen om svakheter, slik at det ikke brukes som en absolutt sannhet. Også GRADE innebærer subjektive vurderinger. Vi mener det også er verdt å se nærmere på hva de 35 institusjonene som ikke anvender GRADE, benytter seg av istedenfor.
- Ifølge EU-kommisjonens kartlegging (Børlum Kristensen 2017: 45 tabell 28), er FHI blant kun fem, av totalt 36 europeiske institusjoner, som primært ser på RCT'er i sine vurderinger av medisinsk utstyr. Det vil si at det er 31 institusjoner som har en annen praksis.

### **Effekt henger sammen med anvendelse.**

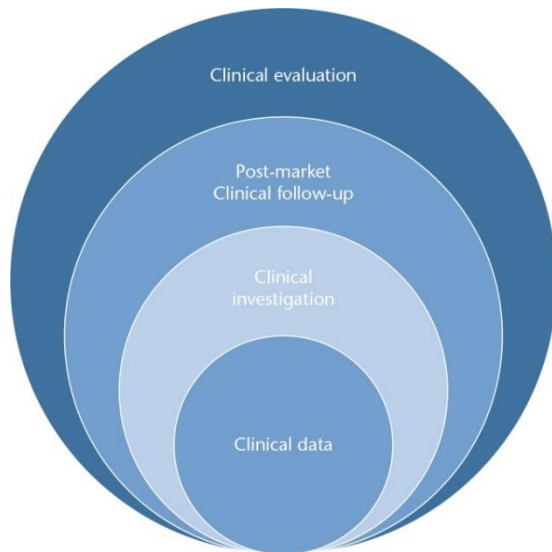
Medisinsk utstyr virker i stor grad gjennom en bruker eller en behandler. Ulike typer utstyr har ulikt formål og effekt, og virkningen kan være diagnostisk, terapeutisk, forebyggende, overvåkende, lindrende eller kompenserende. Til forskjell fra legemidler fremkalles ikke hovedvirkningen av medisinsk utstyr ved farmakologisk eller immunologisk virkning eller ved å påvirke stoffskiftet, men slike effekter kan bidra til utstyrets funksjon. Medisinsk utstyr er viktige hjelpemidler når det brukes riktig, men riktig bruk er avhengig av flere parametere. Dette gjør det problematisk å applisere standardiserte effektmål eller verktøy fra legemiddelområdet på medisinsk utstyrsområde.

«Blinding» kan være både umulig og kontraindisert for medisinsk utstyr, blant annet fordi;

- produktdesign på ulike typer utstyr er sjelden helt identisk, det kan derfor være umulig å fremskaffe produkter som ikke kan skilles fra hverandre
- ulikt utstyr har sjelden identiske bruk- og håndteringsegenskaper, særlig vil ofte nytt og innovativt medisinsk utstyr skille seg fra eksisterende utstyr

## Muligheter

Det er behov for overordnede, forutsigbare og effektive rammer for vurdering og opptak av en del innovativt medisinsk utstyr. Melanor tror ikke det er hensiktsmessig med ett felles norsk, rigid system for alle ulike metoder. Vi tror en viktig årsak til utfordringene vi opplever i dag, er at nye metoder har sitt utspring i legemiddelområdet. Medisinsk utstyr og legemidler er helt ulike områder, som har ulik funksjon og reguleres ulikt. Utgangspunktet og grunnleggende forutsetninger for å vurdere medisinsk utstyr er helt forskjellig fra legemidler.



### *Skjerpede regulatoriske krav for medisinsk utstyr*

Medisinsk utstyr er strengt regulert i Europa. På grunn av den store bredden av ulike produkter, er de regulatoriske kravene avhengig av hvilken innvirkning utstyret har på menneskekroppen. Ulike former for klinisk vurdering av medisinsk utstyr foretas av produsent og/eller teknisk kontrollorgan, avhengig av risikoklasse. Nasjonale fag- og tilsynsmyndigheter samt teknisk kontrollorgan utpekt av myndighetene, har ansvar for å bidra til at medisinsk utstyr er trygt og godt gjennom utstyrets livsløp.

I nytt regelverk som trer i kraft i mai 2021 (MDR) og 2022 (IVDR), styrkes bestemmelsene om klinisk evaluering, klinisk utprøving og overvåking av medisinsk utstyr.

Melanor understreker at de regulatoriske rammene for medisinsk utstyr må reflekteres i rammeverket for vurdering av medisinsk utstyr.

### **Et nytt og eget rammeverk for evaluering av medisinsk utstyr**

Melanor tror ikke det er hensiktsmessig med ett felles norsk og rigid system for alle ulike metoder. Vi mener det er behov for et mer fleksibelt og dynamisk system som enklere kan tilpasses den rivende utviklingen av viktige nye og innovative utstyrløsninger.

Det bør settes i gang et arbeid for å utrede og utvikle en mer hensiktsmessig modell for vurdering av viktig medisinsk utstyr. I utredningsarbeidet vil det være viktig med bred involvering av ulike, sentrale interessenter for å utforske nye tilnærminger. Melanor mener det er en forutsetning at et nytt beslutningsstøtteverktøy bygger på lovverket for medisinsk utstyr. Det bør sees nærmere på hvordan muligheter som ligger i skjerpet lovverk, tilgjengelige virkelighetsdata (RWE) fra ulike registre samt digitale verktøy og analyseinstrumenter. Det er også flere initiativ som utforsker nye modeller for vurdering og opptak som bygger på helsetjenestens – og pasientens behov og utfordringer fremfor enkelt teknologiers egenskaper (ulike pasientsentrerte- og verdibaserte løsninger og offentligprivate innovative partnerskap).

### **Oppsummert mener Melanor følgende;**

1. Vi ønsker mindre forsinkelser, rask og lik tilgang til trygg og effektiv innovasjon
2. Nye metoder i dagens form bør avgrenses til legemiddelområdet
3. Vi tror ikke det er hensiktsmessig med ett felles norsk og rigid system for alle ulike metoder, men ser behov for et mer fleksibelt og dynamisk system som enklere kan tilpasses den rivende utviklingen av viktige nye og innovative utstyrløsninger
4. Det er behov for et felles overordnet rammeverk, for åpenhet og forutsigbarhet i forhold til opptak av nytt medisinsk utstyr
5. For bedre og mer effektiv vurdering av medisinsk utstyr mener vi det er nødvendig å ta et skritt tilbake og utvikle et eget forløp med utgangspunkt i de regulatoriske forutsetningene og lovverket - som gjelder for medisinsk utstyr – ikke legemidler.
6. Evaluering bør skje ved involvering og samhandling med aktuelle klinikerne, berørte pasientgrupper og leverandører
7. Beslutninger som fattes, bør følges opp
8. Metodevurdering er et svært ressurskrevende beslutningsverktøy, og det må derfor være helt klare kriterier for når det faktisk gir betydelig merverdi å gjennomføre metodevurdering.



## Vedlegg 5

### INSPIRE – En kartlegging av muligheter

Det er i oppdraget gjennomført en kartlegging for å undersøke hvilke muligheter INSPIRE gir for oppfølging av medikamentell kreftbehandling som et ledd i å innhente nødvendige data som grunnlag for en revurdering etter en beslutning om midlertidig innføring. To legemidler som allerede er innført for behandling av lungekreft ble benyttet som eksempler. Hvilke data er det mulig å hente, er disse relevante og tilstrekkelige til å benytte i forbindelse med oppfølging av midlertidig innføring.

#### Kort oppsummering av kartleggingen

Allerede i metodevurderingen, uavhengig av om det er behov for midlertidig innføring eller ikke, kan data fra Kreftregisteret inkludert legemiddelbruk i standard behandling nå i større grad enn før redusere usikkerheten, ved at estimater kan bygge på faktiske norske forhold (eksempelvis størrelse på pasientgrupper aktuelle for behandling). Med presisjonsmedisin vil en økende grad av vurderinger på refusjonstidspunktet baseres ikke bare på usikre effektdata, men også på mangel på prevalensdata av tilhørende mutasjon i Norge samt overlevelsen i denne pasientgruppen uten eller med annen behandling.

Selv om en beslutning om midlertidig innføring og revurdering alltid vil vurderes individuelt med entydige utfallsmål og datainnhentingsplan så høstet arbeidet noen generelle erfaringer. Entydighet også i hvilke pasienter som skal inngå i revurderingen er et eksempel. Det kan være pasienter hvor det mangler eller er mindre spesifiserte data i registeret enn hva som er beskrevet i indikasjonen. Det betyr at det på forhånd bør vurderes om det vil være usikkerhet i datagrunnlaget om legemiddelet er gitt tilsynelatende utenfor indikasjon eller ikke og hvordan det skal håndteres. Dette understreker behovet for klinisk kompetanse i denne prosessen. Det kan videre være supplerende for revurderingen å vise faktisk behandlingspraksis kontra indikasjon.

Detaljgraden av data i Kreftregisteret avhenger av kreftform, datainnsamling m.m. Hvis data fra Kreftregisteret planlegges brukt i en revurdering som en følge av midlertidig innføring av legemidler er det relevant å se konkret på faktiske begrensninger for den aktuelle pasientgruppen. Generelt for alle kreftformer gjelder for eksempel at sykdomsutbredelsen (stadium) ved kreft registreres ved diagnosetidspunktet og det foreligger kun informasjon om sykdomsprogresjon hvis det er rapportert inn nye resultater fra en vevsprøve eller klinisk melding som viser progresjon eller spredning. Kreftregisteret har dermed ikke komplett informasjon om sykdomsutbredelse ved behandlingsstart for alle pasienter. For kreftformer som foreløpig ikke har kvalitetsregistre<sup>8</sup> er det liten grad av oppfølging i Kreftregisteret av pasientene etter diagnosetidspunktet selv om overlevelsedata er tilgjengelig og i økende grad legemiddeldata vil bli tilgjengelig.

Kreftregisteret registrerer klinisk relevante biomarkører på kreftformer med tilknyttede kvalitetsregistre. Biomarkører registreres manuelt, og det er et begrenset antall biomarkører som registreres. Strukturert innrapportering til Kreftregisteret av testinformasjon og resultat fra biomarkører/genpaneler er vesentlig for å kunne utvide registreringen. Registrering av molekylære markører på tvers av kreftformer vil være viktig for en eventuell revurdering av tumoragnostiske legemidler. Det ligger også et stort potensiale i

---

<sup>8</sup> Kreftformer med nasjonale kvalitetsregistre: barnekreft, brystkreft, gynekologisk kreft, lungekreft, lymfom og lymfatisk leukemier, melanom, prostatakreft, og tykk og endetarmskreft.

prospektiv registrering av markører fra molekylære kreft-relaterte genpaneler for effektsammenligning ved revurdering. Sistnevnte er særdeles relevant sett i sammenheng med presisjonsmedisin og små pasientgrupper.

## Mandat «Arbeidsgruppe for bruk av INSPIRE-data»

### Bakgrunn

Utredningen vil drøfte revurdering som en konsekvens av midlertidig innføring. Ved midlertidig innføring legges det allerede på beslutningstidspunktet en forutsetning om revurdering på et gitt tidspunkt, noe som betyr at beslutningen betinger at det i tiden frem til ny vurdering skjer en kunnskapsgenerering som grunnlag for revurderingen og at det eksisterer et system som følger opp de midlertidige beslutningene og sikrer at revurdering blir gjennomført.

Gjennom INSPIRE er opplysninger om medikamentell kreftbehandling innhentet. I utredningen pekes det på kreftregisteret som en mulighet for kunnskapsgenerering, gjennom å hente ut data om aktuell behandling. Vi ønsker å undersøke nærmere hvilke muligheter som ligger i kreftregisteret for dataauthenting.

Det nedsettes en arbeidsgruppe «Arbeidsgruppe for bruk av INSPIRE-data». Arbeidsgruppen består av Espen Enerly, kreftregisteret, Anja Schiel, SLV, Erik Sagdahl, SI, Michael Vester, sekretariatet for Nye metoder og Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

### Formål med arbeidet

- Undersøke hvilke muligheter INSPIRE gir for oppfølging av medikamentell kreftbehandling som et ledd i å innhente nødvendige data som grunnlag for en revurdering etter en beslutning om midlertidig innføring.
- Arbeidet skal leveres slik at det inkluderes i sluttrapporten for oppdraget som skal ferdigstilles i første halvdel av juni.

### Arbeidsmåte

- Arbeidet skal benytte data fra lungekreft som er det området INSPIRE har analysert pr nå.
- Det velges 2 indikasjoner /legemidler innført i 2017. For indikasjoner /legemidler beskrives hvilke data som er mulig å hente ut i 2021. Det vurderes om dataene er relevante og tilstrekkelige.
- Det velges 1-2 legemidler/indikasjoner som er aktuelle for beslutning nå. For indikasjonen/ legemidlet skal det beskrives hvilke data som bør hentes for å gjøre en revurdering på et gitt tidspunkt.
- Beskrive mulighet og begrensninger med data i kreftregisteret, spesielt mht persontilpasset medisin.
- Beskrive overførbarhet til andre områder.
- Vurdere om det er hensiktsmessig med et prosjekt for videre arbeid.

### Arbeidsgruppe INSPIRE (den store gruppen)

- Arbeidet presenteres for Arbeidsgruppe INSPIRE til diskusjon og innspill, deriblant diskusjon om evt. behov for et prosjekt

### Beskrivelse av noen aktuelle kvalitetsregistre innen sjeldenfeltet.

#### Norsk register for sjeldne diagnoser ("Sjeldenregisteret")

I tillegg til godkjente nasjonale medisinske kvalitetsregistre er det opprettet en rekke registre med et mer avgrenset dekningsområde (ofte regional dekning). Norsk kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD) har nylig etablert register for sjeldne diagnoser ([«Sjeldenregisteret»](#)) ved OUS. Registeret har til hensikt å opparbeide oversikt over forekomsten av sjeldne medfødte/genetiske diagnoser i Norge.

Sjeldenregisterets målgruppe er svært heterogen, og for mange av enkeltdiagnosene er det kun ytterst få pasienter i Norge. Sjeldenregisteret er basert på informert samtykke fra den enkelte deltaker, og datainnsamlingen foretas av helsepersonell i kliniske avdelinger og ved kompetansesentrene i NKSD. Registeret omfatter ikke diagnoser for sjeldne ervervede sykdommer og tilstander som nå er inkludert i følge ny norsk definisjon. Det pågår et kontinuerlig utviklingsarbeid, blant annet vil sjeldenregisteret med stor sannsynlighet endres fra samtykkebasert register til reservasjonsrett. Noe som vil forbedre utsiktene for god datafangst/ dekningsgrad. Dette er et langsiktig arbeid. Et av formålene med sjeldenregisteret er å kunne rekruttere til kliniske studier, særlig relevant for Ultra-sjeldne diagnoser. Det er også implementert et kodeverk «Orphakodeverket» i DIPS v/ OUS, som vil gjøre det enklere å identifisere pasienter og sikre at de får tilgang til nødvendige tjenester. Det arbeides med å implementere kodeverket i andre helseforetak.

#### Norsk register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer (Muskelregisteret)

Kunnskapen om arvelige muskelsykdommer og arvelig sykdommer i de perifere nervene er mangelfull og de genetiske årsakene er heller ikke kartlagt for flere av tilstandene. Mange av sykdommene er svært sjeldne og krever spesialkompetanse på området for utredning og behandling.

Norsk register for arvelige og medfødte nevromuskulære sykdommer (Muskelregisteret) ble opprettet i 2008, og har som mål å få oversikt over spekteret av arvelige nevromuskulære sykdommer i Norge og bidra til å forbedre kvaliteten på diagnostikk og behandling av disse tilstandene.

Registeret skiller seg fra mange av de andre kvalitetsregistrene ved at det omfatter mange ulike sykdommer, at tilstandene er sjeldne, og ved at det per i dag bare finnes kausal (årsaksrettet) behandling for et fåtall.

Pasienter med genetisk betinget sykdom i muskulatur (myopati), motoriske nerveceller i ryggmarg (spinal muskelatrofi) eller i de perifere nervene (nevropati) skal registreres i registeret.

Fra 2020 er det registreringsplikt, og reservasjonsrett i stedet for samtykke, og det er fortløpende registrering og informasjon om registreringsplikt på alle genetiske prøvesvar. Dette har medført en betydelig økning i registreringsaktivitet i 2020.

Det er sykehusene ved lege/fysioterapeut som registrerer data inn i registeret. Data som registreres pr nå er blant annet utredning, ICD10-diagnosekode, undergruppe og genetiske mutasjoner, sykdomsrelatert funksjonsstatus og -behandling (kvalitetsparametre inngår i sykdomsrelatert funksjonsstatus og -

behandling) samt sosiale variabler. Det er per nå ikke registrering av legemiddelbehandling, og effekt av behandlingen registreres ikke.

Registeret har god dekningsgrad for diagnoser som spinal muskelatrofi (SMA), dystrophia myotonica type 1 (DM 1) og Duchenne muskeldystrofi (DMD). Dette er diagnoser med relativt store populasjoner, samt høy kompleksitet hva gjelder behandlings- og oppfølgingsbehov. Det er også sannsynlig at det i nært forestående fremtid vil tilgjengeliggjøres ny og avansert medikamentell behandling for diagnosene. Således er pasientgruppen svært aktuell for Nye metoder.

Det har vært en betydelig økning av registreringer de siste årene, og registeret hadde i 2020 en NPR-tallbasert dekningsgrad på 60%. Registeret jobber kontinuerlig for å forbedre tilslutning og dekningsgrad, noe som er et viktig fokusområde da pasientene følges opp ved barne- og nevrologiske avdelinger på flere av sykehusene i landet. Da pasientene potensielt vil kunne motta fremtidige behandlingsalternativer ved forskjellige sykehus, er god tilslutning, dekningsgrad og gode rutiner med implementering av tilleggsmoduler i registeret vesentlig for monitorering. Dette gjelder både dokumentasjon av medikamentets/behandlingsens effekt, men også kvalitet ved administrasjon og organisering av behandlingen, slik som likeverdighet, hensiktsmessig, og spisset tjenestetilbud i hele landet.

Registeret har en planlagt tilleggsmodul for spinale muskeltrofier. Alle som får behandling med Spinraza registreres i Muskelregisteret. Det er for øvrig satt som nasjonal føring at oppfølgingsdata for barn med SMA som får behandling med Spinraza skal registreres i et Medsight register ved OUS.

Dersom Muskelregisteret skal kunne benyttes til oppfølging av behandlingen må det gjøres noe utviklingsarbeid, blant annet må oppfølgingsmodul Spinraza implementeres i registeret og effekt

og bivirkninger ved fremtidige legemidler må kunne registreres. Direkte kobling mellom journalsystem og medisinsk kvalitetsregister vil øke tilslutning dekning og bidra til kvalitetssikring.

### [Norsk porfyriregister](#)

Det overordnede formålet for Norsk porfyriregister er å bidra til å bedre diagnostikk/utredning, behandling, oppfølging og forebygging av sykdom hos pasienter med porfyri sykdom eller personer som er genetisk disponert for porfyri sykdom. Gjennom å registrere informasjon om sykdommene samt hvilken behandling og oppfølging pasientene mottar, er målet at registeropplysningene skal bidra til fortløpende læring og forbedring av kvaliteten på helsetjenester denne pasientgruppen mottar. Porfyri sykdommene er sjeldne sykdommer, og registeret er et viktig hjelpemiddel for å samle et tilstrekkelig datamateriale.

### [Medisinske kvalitetsregister for Cystisk Fibrose og Primær Ciliedyskinesi](#)

Norsk CF-register er et medisinsk kvalitetsregister der man lagrer informasjon om pasienter og informasjon om den enkeltes sykdom, oppfølging og behandling. Registeret drives av Norsk senter for cystisk fibrose, og vil gi mulighet til å dele og sammenlikne informasjon med det europeiske CF-registeret (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry).

### European Reference Network (ERN)

EU startet etableringen av European Reference Networks (ERN) i 2017. Formålet med ERN<sup>9</sup> er å forbedre tilgang til diagnostikk, behandling og tilbud av helsetjenester av høy kvalitet til pasienter med sjeldne sykdommer eller sykdommer som krever særlig tilgang til spisskompetanse.

Bakgrunnen for å etablere ERN var at det i alle europeiske land var mange pasienter med sjeldne og komplekse sykdommer hvor det kunne gå år før de fikk stilt en korrekt diagnose. Samtidig var det en erkjennelse av at det er vanskelig for det enkelte land å etablere gode registre og bygge opp kompetanse og fagkunnskap når antallet pasienter med hver enkelt sjelden tilstand er så lavt, og antallet kjente sjeldne sykdommer er så høyt (flere tusen ulike).

ERN består av 24 faglige nettverk som dekker ulike fagområder og som involverer helsetjenestene i 30 europeiske land (. Ved å etablere europeiske referansenettverk tar en sikte på å øke kunnskapen om utredning og behandling av sjeldne sykdommer. Oversikt over alle ERN nettverkene finnes her: [https://ec.europa.eu/health/ern/networks\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en)

For å kunne følge med og bidra i internasjonal fagutvikling på området, har norske helsemyndigheter valgt å delta i ERN. Så langt er Norge tilsluttet 8 nettverk, 3 som hovedmedlem og 5 som affiliert partner. Det er i tillegg søkt om deltagelse som hovedmedlem i ytterligere 9 nettverk. Det er et uttalt mål at norske fagmiljø deltar og er representert i alle de 24 referansenettverkene som er etablert. Regler for norsk deltagelse i ERN fremgår av *Veileder for nasjonale tjenester*.

Det forutsettes at alle norske deltagere i ERN også deltar som medlem i et nasjonalt faglig nettverk og at informasjon og kunnskap fra ERN deles med brukere og fagpersoner innen aktuelle fagområde i alle helseregioner. Hensikten er å bidra til at pasienter med sjeldne og kompliserte tilstander får tilgang til diagnostikk og behandling av høy kvalitet.

EUs store satsning på ERN med 24 brede nettverk for sjeldne, uvanlige og sammensatte sykdommer, kan tjene som en god mal for innretning av et nasjonalt arbeid innenfor sjeldenområdet i Norge. Nasjonal organisering kan bidra til at den kompetansen inkl. standardiserte behandlings- og oppfølgingsveiledere som etableres i disse nettverkene, blir integrert i nasjonale pasientforløp. For å sikre dette trengs tilsvarende nasjonale, faglige nettverk slik det allerede er lagt som forutsetning for norsk medlemskap og deltagelse i de ulike ERN. Det å etablere 24 faglige nettverk etter modell fra ERN i Norge, bør om mulig sees i sammenheng med de nye nasjonale kvalitets- og kompetansenettverk som er besluttet skal fungere som et naturlig utviklingstrinn for nasjonale kompetansetjenester som har oppfylt sitt formål.

---

<sup>9</sup> Fra ERN sine nettsider:

Health systems in the European Union aim to provide high-quality, cost-effective care. This is particularly difficult however, in cases of rare or low-prevalence complex diseases which affect the daily lives of around 30 million EU citizens. European Reference Networks (ERNs) are virtual networks involving healthcare providers across Europe. They aim to facilitate discussion on complex or rare diseases and conditions that require highly specialised treatment, and concentrated knowledge and resources.

### European Health Data Space (EHDS)

Helt siden den amerikanske regjeringen publiserte den 21. Century Cure Act i 2017, har det vært et økende fokus på å bruke RWD til forskjellige formål. Denne økende interessen har motivert EU-kommisjonen (EC) til å opprette det europeiske helsedataområdet (European Health Data Space, EHDS) for å fremme utveksling av informasjon på tvers av landegrensene til støtte for medikamentutvikling.

EC-strategien bygger på fire søyler som sikter på forbedret tilgang og forebygging av mangel rund legemidler, utvikling er pasientsentrert og ivaretar uoppfylte behov, gjør medisiner rimeligere og kobler den EHDS til de bredere globale nettverkene.

Flere aktiviteter er startet, inkludert interaksjoner med andre relevante grupper, inkludert den European Medicines Agency (EMA) og Heads of Medicine Agencies (HMA). Både EMA og HMA har publisert vitenskapstrategier som speiler EC-søylene og støtter planene rundt det europeiske helsedataområdet. En del av disse interaksjonene er BIG Data Task Force og DARWIN EU-prosjektet, en plattform som er ment for deling av informasjon med respekt for GDPR-reglene til de enkelte medlemslandene.

Aktivitetene rundt Big Data Task Force fokuserer på analyse av tilgjengelig ekspertise, identifisering av ressurser eller mangel på disse og å gi opplæring til reguleringsystemet, samt opprette et datautvekslings hub (DARWIN-EU).

I mellomtiden har noen av prosjektene som fokuserte på temaet RWD under paraplyen til Innovative Medicines Initiative (IMI), men også prosjekter som er finansiert via Horizon 2020, gjort grunnarbeid i feltet.

EHDEN-prosjektet bygger på IMIs grunnleggende prinsipp, så partnerne inkluderer akademikere, regulatorer, HTA's og ikke minst industrien. EHDEN-gruppen har en lignende visjon som DARWIN-EU, og deler samlet informasjon i stedet for individuelle pasientdata på tvers av landegrensene. Plattformen vil bygge på det samme FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) -prinsippet som DARWIN-EU, og forhåpentligvis blir dataene for begge data-hubs kartlagt til et felles dataformat (OMAP) for å gjøre begge initiativene samsvarende til en viss grad.

EHDS vil prøve å integrere alle disse forskjellige nettverkselementene og flere (ikke nevnt her) for å sikre at helsedata kan forbedre kvaliteten og bli tilgjengelig for alle de forskjellige interessentene som er involvert i utvikling, godkjenning og bruk av legemidler.

### Skriftlig innspill fra LMI til Helse Midt – Norge

Innspill til oppdraget «Utredning og implementering av midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten».

Vi takker for muligheten til å komme med skriftlig innspill til det pågående oppdraget. Vi er svært positive til arbeidet som pågår for å gjøre system for Nye metoder bedre tilrettelagt for innføring av persontilpasset medisin i helsetjenesten.

Persontilpasset medisin har potensial til å muliggjøre bedre helsehjelp til pasienter som i dag har ingen eller manglende behandlingstilbud. Ved å gi riktig medisin til riktig pasient – basert på genetiske eller fenotypiske egenskaper, kan man øke effekten av behandlingen og redusere unødige bivirkninger. Overordnet sett, kan persontilpasset medisin være ressurseffektivt for helsetjenesten.

Industrien blir gjennom insentiver oppfordret til å adressere sjeldne sykdommer og utvikle behandling der det nettopp er store medisinske behov, og der genterapier og målrettede terapier ser ut til å være løsningen. Insentivene blir blant annet gitt i regulatoriske prosesser som 'orphan designation' og 'PRIME procedure'.

Vi ser at det store medisinske behovet skaper et sterkt forventningspress på helsetjenesten om å tilby denne behandlingen. Samtidig er dokumentasjonsgrunnlaget knyttet til persontilpasset medisin og nye behandlingsalternativer for sjeldne sykdommer ofte begrenset. Dokumentasjonen er basert på små pasientpopulasjoner, gjerne ukontrollerte én-armede studier, og basert på surrogatendepunkter som relativ responsrate istedenfor overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Dette skaper usikkerhet i forhold til å vurdere klinisk nytte og vanskeliggjør vurdering av kostnadseffektivitet i forhold til annen behandling.

I forhold til diskusjonen i referansegruppen om at det er utfordrende å vurdere det medisinske behovet vil vi påpeke at dette er allerede vurdert som en del av EMA sin vurdering for markedsføringstillatelse (MT). MT på tidlig fase data eller et begrenset datagrunnlag blir kun tildelt der et eller flere av punktene under oppfylles:

- det er pasientgrupper med stort udekket behov
- sterke signaler på at ny behandling har klart bedre effekt og/eller forbedret bivirkningsprofil
- der hvor behandlingen er rettet mot sjeldne sykdommer som ofte er progredierende og hvor man i dag har få eller ingen behandlingsmuligheter. Her vil forsinkelse i innføring mens man venter på forsterket datagrunnlag ikke anses som medisinske etisk forsvarlig.

Det er knyttet forventninger til at Real world evidence (RWE), skal være et nyttig supplement til dokumentasjonen fra kliniske studier, og at betingede markedsføringstillatelser kan følges opp med betingede implementeringsmodeller der data fra klinisk praksis følges opp i etterkant av at markedsføringstillatelsen er gitt.

Utredningen under ledelse av Helse-Midtdrøfter mulighet for midlertidig innføring av legemidler i helsetjenesten og revurdering dette evt. vil medføre. For at systemet skal tilpasses persontilpasset medisin, må det i tillegg til endringer av prosess i metodeevalueringen, åpnes for både finansielle avtaler og resultatbaserte avtaler. Dette adresseres senere i vårt innspill.

Nedenfor er LMI sine kommentarer til de ulike fasene (figur 1) som Helse-Midtd har organisert sitt arbeid rundt.

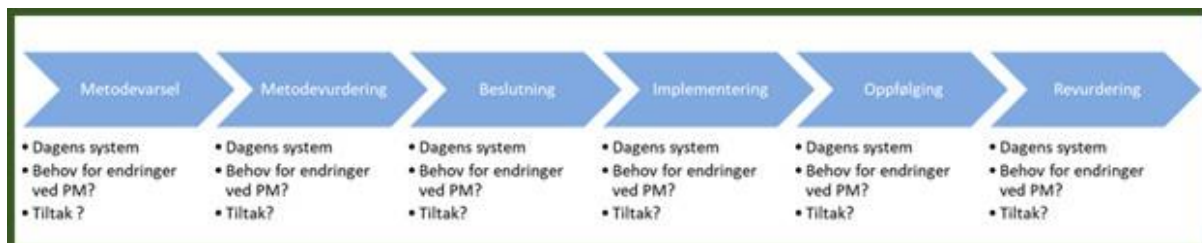


Figure 1

## Metodevarsel:

Vi opplever at det allerede ved utformingen av metodevarselet tas strategiske valg (basert på produktstrategien utviklet av SLV) rundt helseøkonomiske analyser og f.eks. hvorvidt legemiddelet ventes plassert i anbud. Det er viktig at industrien involveres før metodevarselet er ferdig utformet. Industrien vil best kunne svare på hvilke data som kan forventes å komme fra utviklingsprogrammet i etterkant av markedsføringstillatelse, samt hvilke initiativ som er satt i gang for å samle RWD data i Norge eller andre relevante land. Dette kan bidra til vurderingen om midlertidig innføring er et egnet virkemiddel.

LMI vil også fremheve viktigheten av at klinikere og brukerrepresentanter er tett involvert allerede i denne fasen.

Begrenset dokumentasjonsgrunnlag er en utfordring med stadig mindre, mer selekterte pasientpopulasjoner i de kliniske studiene. Usikkerheten dette genererer med hensyn til klinisk nytte og relativ effekt, må adresseres allerede fra start og ikke først når metodevurderingen foreligger. Ved høy usikkerhet øker behovet for komplementering av data fra andre kilder enn de kliniske studiene. Bruk av helsedata (RWE) kan være et viktig supplement til dokumentasjonen som foreligger, og systemet må tilrettelegge for økt bruk av helsedata i de helseøkonomiske vurderinger for å redusere usikkerhet i beslutningsgrunnlaget. Dersom behovet for supplerende dokumentasjon identifiseres tidlig, kan midlertidig innføring være en alternativ løsning.

### *Faktorer som påvirker implementering og hvor helsedata kan bidra til mer effektiv implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten*

- Ny indikasjon eller nytt legemiddel: helsedata kan bidra til mer korrekte estimater på populasjonsstørrelse basert på norske data. I dag estimeres ofte dette på relativt usikre prevalens tall.
- Forventet salgsvolum er ofte en faktor som påvirker usikkerheten i budsjettkonsekvensanalyser. Komplexiteten og usikkerheten påvirkes ytterligere om legemiddelet allerede er godkjent i en eller flere eksisterende indikasjoner og nå skal godkjennes i en ny indikasjon/subgruppe. Islik tilfeller kan gode helsedata bidra til å redusere usikkerhet om man skal etablere alternative prisavtaler som f.eks. pris/volum eller indikasjonsspesifikke rabatter.



- Ofte er det helseøkonomiske resultatet mest sensitivt for enkelte variabler i analysen. Dersom man på et tidlig tidspunkt kan enes om hvilke variabler dette er og om det er mulig å innhente helsedata for disse variablene etter at et legemiddel er tatt i bruk, vil man kunne etablere en resultatbasert avtale.
- Det må vurderes på et tidlig tidspunkt om helsedata som kan belyse viktige variable kan innhentes gjennom etablerte registre eller gjennom prospektiv registrering i klinisk praksis. Ved prospektiv registrering av helsedata finnes i dag nyttige og brukervennlige systemer tilgjengelig i Norge.
- Persontilpasset medisin betyr som regel liten populasjon og stor usikkerhet i datagrunnlaget. I disse tilfellene er antageligvis en form for resultatbasert avtale nødvendig.

#### Forslag til tiltak:

- Involvere industrien både i utvikling av metodevarsel og produktstrategi. Dette forutsetter en mer grunnleggende og tverrfaglig prosess for å tydeliggjøre problemstillingene knyttet til metoden. Dette kan være tid- og ressursbesparende, samtidig som det kan klargjøre de tilfellene der det kan være utfordrende å sende inn tilstrekkelig med dokumentasjon til HTA fordi pasientgrunnlaget er lite. Det kan også vurderes om leverandørene kan få ansvar for å fylle ut metodevarselet selv etter pre-definerte kriterier og innhold. Dette vil bidra til å redusere belastningen på systemet.
- EMA godkjenner i økende grad nye behandlinger allerede etter fase II-studier, og det vil for persontilpasset medisin være liten grad av direkte sammenligningsstudier. Behov for ytterligere data bør klargjøres tidlig mellom SLV, sykehusinnkjøp og leverandør. Det bør avklares hvilke type data som det er behov for, mengden data, hvilke endepunkter som skal inkluderes, tidslinjer og hvilke datakilder som vil bli godtatt.
- Økt klinikermedvirkning er viktig, både ved bestilling av metodeløp, evaluering av metodevurdering og anbefalinger til implementering. Hvilke diagnostiske parametere og endepunkter som bør benyttes bør også avklares med klinikere med innspill fra industrien basert på hva som er tilgjengelig fra studiene som er/vil bli gjennomført. Klinikere som involveres bør representere de fremste fagekspertene innenfor det terapiområdet som er relevant for teknologien. Fagekspertene bør utnevnes av fagmiljøet/legeforeningen.
- Inkludere representanter fra relevante pasientgrupper i pipeline møter, brukerrepresentanter bør involveres gjennom hele prosessen.
- Det bør være mulig for Bestillerforum å endre en bestilling mer effektivt enn i dag. Vi bidrar gjerne med innspill til hvordan dette kan gjøres.

Vi anbefaler også bedre utnyttelse av pipelinemøter i regi av SLV (nå varslet overført til sykehusinnkjøp). Ett forslag er at disse møtene kan brukes til å diskutere valg av metodevurderingsløp for å unngå flere runder i Bestillerforum for å endre bestillingen. Hensikten bør være å definere relevant pasientgruppe, og komparator for å forstå legemidlets plass i norsk behandlingspraksis. I tillegg bør krav til dokumentasjon og hvordan innhenting av dokumentasjon (gjennom kliniske studier eller RWE) skal

utføres diskuteres, slik at det på et tidlig tidspunkt kan identifisere om metoden vil egne seg for et alternativ løp som for eksempel betinget refusjon/nye prismodeller.

## Metodevurdering

I dag gjøres de helseøkonomiske vurderingene på gruppenivå og harde endepunkter, de er ikke tilpasset de medisinske nyvinningene innen persontilpasset medisin. De nye innovasjonene kommer med et mer begrenset datagrunnlag og derfor også større grad av usikkerhet. I metodevurderingen er det viktig å konkretisere hvilke variabler i analysen som er usikre, og vurdere om disse variablene kan understøttes med data fra registre eller om man kan innhente disse dataene prospektivt uten nevneverdig administrativt merarbeid i helsetjenesten. Det er klare forhåpninger om økt bruk av helsedata for å bøte på noe av usikkerheten både fra industri, regulatoriske myndigheter og det politiske nivå. Vi ser derimot en sterk skepsis til helsedata fra de som har ansvar for metodevurdering og beslutninger om innføring. Det er klart at helsedata har utfordringer som vi må jobbe sammen om for å løse (dekningsgrad, kvalitet på endepunkter, granularitet i data), men vi må starte arbeidet med å ta helsedata i bruk, gjerne gjennom piloter. I metodevurderingen bør også pasientperspektivet og klinikers stemme i mye større grad tas inn.

For legemidler rettet mot små subgrupper basert på genetisk seleksjonskriterier eller for sjeldne sykdommer vil en tradisjonell metodevurdering gi begrenset informasjon til beslutningstøtte. Midlertidig innføring med innsamling av ytterligere data for reanalyse vil også kunne være utfordrende som følge av svært lavt antall pasienter i Norge for mange av de sjeldne sykdommene. Her må det tilkomme andre måter å vurdere legemiddelet på. Prinsippene i prioriteringsmeldingen må fortsatt hensyntas samtidig som det tilrettelegges for legemidler med; høy innovasjonsgrad og/eller stort udekket medisinsk behov og/eller små pasientgrupper.

### *Håndtering av usikkerhet i helseøkonomiske analyser*

Usikkerhet i datagrunnlaget og hvordan det skal hensyntas i eventuelle helseøkonomiske analyser er spesielt utfordrende for presisjonsmedisin som inkluderer persontilpasset medisin og mer avanserte terapeutiske metoder. Leverandører av metodevurderinger opplever ofte, at når det er usikkerhet om valg av verdier i helseøkonomiske analyser, så benytter Legemiddelverket gjerne konservative anslag basert på enkeltscenarier. Legemiddelverket velger de parameterverdiene som ofte er konservative (risikoaverse), fremfor et vektet gjennomsnitt av mulige utfall (forventningsverdier). På denne måten vurderes preferanse for risiko av SLV, og ikke beslutningstakere. Økt bruk av forventningsverdier, fremfor vektlegging av ett scenario vil være viktig. Hvordan SLV håndterer usikkerhet i analyser oppfattes som uklart og ofte legger SLV svært konservative/risikoaverse forutsetninger til grunn. Det er heller ikke transparent/tydelig hvordan usikkerhet vektlegges i Beslutningsforums vurderinger. Særlig parameterusikkerhet tilknyttet langsiktige estimater for helseeffekter kan spille en vesentlig rolle i vurderingene, da mange analyser har tidshorizont utover det eksisterende datagrunnlaget. Den legemiddeløkonomiske analysen bør ha som formål å opplyse beslutningstager om kostnadseffektiviteten ved et legemiddel. Deretter må det være opptil beslutningstaker å vurdere preferanse for risiko basert på en objektiv analyse.

## Forslag til tiltak:

- Usikkerhet i metodevurderingene bør diskuteres bredere og alle scenarioer bør være synlige for beslutningstakerne.
  - Presentere forventningsverdier fremfor kun ett hovedscenario i metodevurderingene
  - Systematisk presentere usikkerhet ved bruk av value-of-information analyser, for å kunne vurdere hvorvidt usikkerheten er relevant for beslutningen
  - Legemiddelverket bør ta en aktiv rolle i å identifisere usikkerhetsmomentene og bidra til å fremme løsninger for å redusere usikkerhet. Dette innebærer at Legemiddelverket sammen med firma, klinikere og brukerrepresentanter, bidrar til å avdekke og skape enighet om hvilke variabler som bidrar til usikkerhet, for så å fremme forslag til hvordan usikkerheten kan reduseres og kunnskap genereres, gjennom innhenting av helsedata fra etablerte registre eller prospektive registrering.
- Økt aksept av syntetiske kontrollarmer, også med data som ikke er norske.
- Verdibasert vurdering, ikke kun fokus på QALY. Her bør det også vurderes hva som er viktig for pasientene og hva pasientene vil oppfatte som verdigivende. Økt brukerinvolvering er et viktig tiltak.
- Mulighet for å etablere en IKER basert på innspill fra klinikere evt sannsynlighet for effekt, slik at prisnivået ved en midlertidig innføring kan avgjøres.

## Beslutning

Det bør være anledning til å etterprøve den helseøkonomiske evalueringen utført av SLV og beslutninger fattet av Beslutningsforum om å innføre en behandlingsmetode. Det er viktig at beslutninger er grundig begrunnet, om den er forsvarlig, saklig og i samsvar med grunnleggende anskaffelsesrettslige prinsipper. Beslutninger må være både i tråd med prioriteringskriteriene og støtte de fire legemiddelpolitiske mål. Verken leverandører, pasienter eller andre interessenter har i dag anledning til å påklage og få etterprøvd rettmessigheten av Beslutningsforums innkjøpsbeslutninger. Å få rettet eventuelle mangler/feil vil være avgjørende for å sikre systemets legitimitet.

For persontilpasset medisin må en beslutning om midlertidig innføring gi klare rammer for:

- Tidslinjer for når revurderingen skal finne sted.
- Hvilke parametre som skal revurderes. Dette vil f.eks. være knyttet til de variablene eller parametrene aktørene ser er usikre og som påvirker resultatet.
- Hvilke typer data som skal vektlegges og innhentes. Som f.eks. data fra senere datakutt fra kliniske studier (f.eks. registreringstudier) eller skal resultater bekreftes med helsedata fra registre eller prospektiv innhenting av data. Dersom helsedata skal anvendes, må det være enighet om hvilke datakilder som skal benyttes.
- Det må også være enighet om implikasjonene ved en revurdering. F.eks at legemiddelpris skal kunne justeres ift. om man ved ny informasjon viser lavere eller bedre effekt. En forutsetning for en slik diskusjon er at aktørene på forhånd er enige om hva grenseverdien for et vunnet kvalitetsjustert leveår skal være med behandlingen.

## Tiltak:

Utover midlertidig innføring slik beskrevet over, er det svært viktig at det også legges til rette for bruk av alternative prisavtaler for å bidra til at presisjonsmedisin skal kunne innføres i Norge. Her gir Rammeverk for alternative prisavtaler<sup>1</sup>, gjeldende fra 23. juni 2020 noen muligheter. Det er viktig at det skapes økt forutsigbarhet rundt prosess og rundt hvilke avtaler man kan oppnå under dette rammeverket. Det bør utarbeides forutsigbare kriterier for ulike modeller som f.eks.:

- Vektet rabatt basert på at ett og samme legemiddel kan ha ulik kostnadseffektivitet i ulik anvendelse
- Indikasjonsbasert pris basert på at ett og samme legemiddel kan ha ulik kostnadseffektivitet i ulik anvendelse
- Volum rabatt
- Resultatbaserte avtaler basert på helsedata fra registre eller prospektiv datainnsamling i helseforetak
- For at systemet skal kunne være rustet for å evaluere og innføre presisjonsmedisin må systemet åpne for å inkludere både finansielle og resultatbaserte refusjonsavtaler.

## Implementering

På kort sikt er det trolig behov for prospektiv registrering av resultat i hht. resultatbasert avtale. Det finnes i dag verktøy for dette (f.eks. Ledidi<sup>2</sup>)

På lengre sikt kan det vurderes å bruke etablerte registre for oppfølging av resultatbaserte avtaler. Dette vil kreve rask og enkel tilgang til registre, samt et brukergrensesnitt for enkelt å innhente og analysere data og mulighet til å kople opp mot en innkjøpsavtale. Dette vil fordre enten registre med rask og jevnlig oppdatering av data eller klare avtaler om tidsrammen for når og hvor ofte data fra registre skal hentes ut.

## Tiltak:

- Sørge for at det legges til rette for bruk av diagnostiske verktøy som er nødvendige for å identifisere pasienter. Disse bør som nevnt under metodevarsel være avklart med klinisk ekspertise. Ved bruk av registre i oppfølgingen av avtaler må det vurderes hvordan dette skal ivaretas.

## Oppfølging

Å samle et så komplett datasett som mulig for pasienter som behandles med legemidler under midlertidig innføring vil være svært sentralt for å kunne evaluere utfall og hvordan avtalen er oppfylt.

---

1

<https://sykehusinnkjop.no/seksjon/nyheter/Documents/Beslutningsfourm%2022.%20juni%202020/Rammeverk%20Oprisavtaler%20besluttet%2022JUNI2020.pdf>

<sup>2</sup> <https://www.ledidi.com/>



## Vedlegg 10

Bergen, 3. februar 2021

Grethe Foss  
Helsedirektoratet  
Oslo

### **Innspill fra program for samfunnsforskning på kreftbiomarkører, Senter for kreftbiomarkører (CCBIO), UiB**

Takk for muligheten til å spille inn noen betraktninger fra akademien i det pågående arbeidet med å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i Nye metoder-systemet.

Her er noen første betraktninger fra vår side. Notatet er strukturert etter kulepunktene i dokumentet du sendte 1.februar. Vi har valgt en konsis og spissformulerende form og ser fram til videre erfaringsutveksling på området. Samarbeidet med HDIR er nyttig og lærerikt for oss, og vi setter stor pris på det.

#### Landskapet for persontilpasset medisin i Norge

I perioden 2014-2019 omhandlet 113 av totalt 188 beslutninger om innføring av nye legemidler i Beslutningsforum kreftmedikamenter (*Work in progress, CCBIO*). Av disse var 44 linket til en prediktiv biomarkør, hvor nesten to tredjedeler av disse 44 ble vurdert i 2018 og 2019. Kreft er således den dominerende sykdomskategorien, og antallet beslutninger knyttet til persontilpasset medisin er økende. Kreftmedikamenter vil sannsynligvis fortsette å dominere, men nye, dyre og persontilpassede medikamenter vil også komme for flere tilstander. Flere typer genterapi er allerede utviklet, som Zolgensma for spinal muskeltrofi og Luxturna for retinal dystrofi - med fellestrekk at de er enkeltbehandlinger som er priset til flere millioner kroner.

Etter at koronapandemien er over, og etter at samfunnet har sett hva man er villig til å betale for å hindre sykdom og dødsfall, er det all grunn til å tro at den dynamikken som har vært til stede rundt beslutningene (avslagene) i Nye metoder vil komme tilbake. Sterkt press fra pasientgrupper, legemiddelindustri, media og politikere vil igjen påvirke systemet. Det har allerede vært snakket mye om nødvendigheten av å få på muligheten for alternative prisavtaler, og Beslutningsforum vedtok å etablere et rammeverk for slike avtaler i juni 2020. Basert på reportasjeserien om avtalene rundt Perjeta i Bergens Tidende sommeren 2018 synes det klart at alle andre avtaleformer enn flat rabatt (slik hovedregelen er i dag) kan skape en rekke utfordringer som ikke nødvendigvis kommer pasientene og helsetjenesten til gode. Om majoriteten av pasienter i tillegg skal inkluderes i kliniske studier kan dette forsterke denne usikkerheten.

I et system hvor mer oppmerksomhet og ressurser rettes mot innovativ og persontilpasset medisin er en bekymring at tiltak rettet mot pasientgrupper som ikke har innovative og persontilpassede medisiner tilgjengelig vil prioriteres ned. Allerede er tiltak for ruspasienter, psykiatriske pasienter og andre pasienter med en rekke kroniske og sammensatte problemstillinger underprioritert. I et system hvor likebehandling er en helt sentral faktor er dette bekymringsverdig. Dersom flere medikamenter innføres uten god nok effekt, og uten at det tilføres ekstra ressurser, vil dette føre til at andre og kanskje bedre dokumenterte tiltak vil få færre ressurser. Og i tillegg er det legitimt å spørre om de ekstra ressursene som gjøres tilgjengelig heller burde gått nettopp til effektive og godt dokumenterte tiltak for pasienter med lavere status enn kreft.

#### Kunnskapsgrunnlaget for persontilpasset medisin

Det framtidige utviklingsforløpet for persontilpasset medisin er ikke satt i stein, men et resultat av små og store veivalg i forskningsmiljøene, industrien og helse-, nærings- og forskningspolitikk, nasjonalt og internasjonalt. Dersom man velger å akseptere premisene om at utprøvende studier med små pasientgrupper, kort oppfølgingstid og usikre endepunkter er en nødvendig del av utviklingen av persontilpasset medisin, vil kunnskapsgrunnlaget for beslutninger i nye metoder etter alt å dømme bli av dårligere standard. Men dette er ikke naturlover. Det er fullt mulig å inkludere flere pasienter, randomisere behandlingen og vente lenge nok til at man kan evaluere endepunkter for sykkelighet og dødelighet.

Det er også mulig å avvende beslutningene til kunnskapsgrunnlaget blir godt nok. Man kan også erkjenne at dersom et nytt medikament virkelig har god effekt, så vil dette vises også i relativt små studier med kort oppfølging. Jo mindre effekt av et nytt medikament sammenlignet med standardbehandlingen, jo større og lengre studier kreves for å kunne vise en statistisk signifikant effekt.

En tredje mulighet, og som jo mandatet til dette prosjektet legger opp til, er at myndighetene sammen med industrien skal ta ansvar for å fremskaffe et tilstrekkelig godt kunnskapsgrunnlag. Vi vet at de fleste nye kreftlegemidler bare gir en moderat forlengelse av livet og at en midlertidig godkjenning sannsynligvis vil ende i noe bedre dokumentasjon av en beskjedent gevinst. Derfor bør slike midlertidige godkjenninger bare gis til medikamenter der man har grunn til å tro at effekten er stor. Om man innfører medikamenter bare fordi man kan, er det reell fare for at noen av dem faktisk kan skade pasienter (både de som mottar medikamentet, og de som indirekte blir skadelidende fordi behandling og oppfølging legger beslag på andre ressurser). I tillegg må man ha klare avtaler om hvor lenge den midlertidige godkjenningen skal vare, hvem som har ansvar for oppfølging og innhenting av data, og hva som skal skje dersom den endelige beslutningen blir negativ.

Det er også fullt tenkelig å endre innretningen på helsenærings- og forsknings- og innovasjonspolitikken slik at utviklingen innen persontilpasset medisin ble mindre kostnadsdrivende. For eksempel kunne offentlig finansiert forskning i større grad dreies inn mot innovasjoner i diagnostiske og terapeutiske regimer; *repurposing* og kombinasjonsbehandling; biomarkører designet for å redusere bivirkninger og overbehandling, m.m. Slik politisk endring ville nok fordre samarbeid på europeisk eller annet internasjonalt nivå.

### Prioriteringsbeslutninger for persontilpasset medisin - i en velfungerende offentlighet

Vi ser det som helt sentralt at systemet ikke svekker kravet om evidens for beslutningene og at man evaluerer medikamentene opp mot prioriteringskriteriene på samme måte som for andre medikamenter. Åpner man systemet for midlertidig innføring og revurdering av medikamenter må dette ikke innebære at man samtidig reduserer terskelen for å til slutt godkjenne disse medikamentene.

Ut fra tanken om likebehandling kan man også tenke seg at kravene for en midlertidig innføring av medikamenter må være de samme. Hvordan NICE i England har organisert inntakskriteriene til sin oppdaterte versjon av Cancer Drug Fund kan være nyttig å se på. Professor og helseøkonom John Cairns ved London School of Hygiene and Tropical Medicine er tilknyttet CCPIO og har inngående kunnskap om dette. Man kan i alle fall trygt si at måten de organiserte den første utgaven av Cancer Drug Fund ikke er et eksempel til etterfølgelse.

Generelt for hele Nye metoder-systemet, og spesielt dersom man skal innføre en rekke sær- regler for midlertidig innføring og revurdering av persontilpasset medisin, er det etter vårt syn helt essensielt at åpenhet og brukermedvirkning innføres i en helt annen skala enn det som er praksis i dag. Dette omfatter ikke bare hemmelige legemiddelpriser, som noen av oss har vært opptatt av tidligere, men gjelder også større spørsmål om målsetninger, konsekvenser, prioriteringer og rettferdighet i systemet.

Uten å kjenne arbeidet som allerede har blitt gjort i dette prosjektet kunne man jo tenke seg å spørre kreftpasienter, andre pasienter, helsepersonell og alle andre om å reflektere rundt et system som skal gi særbehandling og midlertidige løsninger for en spesiell type medikamenter for en (stort sett) spesiell type sykdommer. Er dette måten vi ønsker å organisere helsetjenesten? Må man akseptere at nye medikamenter skal prises så høyt som de gjør?

Det synes også klart for oss at uten åpenhet og reell medvirkning langt utover en brukerrepresentant uten stemmerett i Beslutningsforum vil det bli svært vanskelig å legge til rette for en mer velfungerende offentlig samtale om beslutningene i Nye metoder. Uten medvirkning er det også vanskelig å tenke seg at aktører som i dag kjenner seg utestengt fra beslutningene vil anerkjenne dem som gode og legitime. En kjent problemstilling fra akademisk teori i dette feltet er at når aktører opplever å mangle reell direkte innflytelse i én offentlighet (i dette tilfelle i prioriteringsinstitusjonene), vil de søke indirekte innflytelse gjennom andre kanaler, ikke minst medieoffentligheten. Tidspresset som vi påpeker ovenfor som et uttalt premiss for presset mot kunnskapsgrunnlaget, kan ses på som resultat av slik indirekte innflytelse. I tillegg til industriens inntjenings- og profittsyn framstår i dag lidelsen til alvorlig syke enkeltindivider som en drivkraft i medieoffentligheten og med en langt sterkere politisk makt enn for noen tiår siden. I norsk sammenheng kan man tenke på Mehmet-saken som et tidsskille. Det er derfor behov for to institusjonelle forbedringer som kan synes å peke i motsatt retning: styrket reell medvirkning men samtidig en styrking av kunnskapsbasert prioritering som prinsipp. Å oppnå begge disse forbedringene samtidig, og ikke som en tautrekking mellom dem, vil kreve institusjonell innovasjon.

### Å skille mellom etablert og utprøvende behandling - og mulige virkemidler

Ut fra definisjonen i Nasjonal veileder for utprøvende behandling ville det kanskje være naturlig å tenke at midlertidige godkjenninger og revurderinger måtte inngå som en utprøvende behandling, all den tid at det nettopp er manglende dokumentasjon på effekt som mangler.

*"Med utprøvende behandling menes all behandling der effekt og sikkerhet ikke er tilstrekkelig dokumentert til at behandlingen kan inngå i det ordinære behandlingstilbudet.»*

Utfordringen er da at ressurs spørsmålet ikke er tilstrekkelig inkorporert i denne type retningslinjer, og kanskje også i lovverket som omhandler etablert behandling, forsvarlig behandling og rett til helsehjelp. En annen utfordring er at systemet for utprøvende behandling i dag er lagt opp rundt individuelle beslutninger. Igjen, for å peke på likebehandlingsprinsippet, så vil det være viktig at beslutninger om å midlertidig innføre medikamenter vil gjelde for alle aktuelle pasienter i gruppen. Å bare gi tilbudet til de forholdsvis unge og forholdsvis friske vil gi bedre effekt i kliniske studier, men ikke representere den faktiske pasientgruppen i Norge.

Skal man likebehandle nasjonalt vil det være naturlig at reguleringen også skjer på nasjonalt nivå. Dersom et legemiddelselskap søker midlertidig tilgang for et legemiddel til en definert pasientgruppe basert på en gitt biomarkør, så bør hele godkjenningen gis nasjonalt.

Tilsvarende bør da gjelde for inklusjon i kliniske studier. Finansieringen av dette bør også avklares, slik at man ikke ender med at bare de foretakene som finansierer testing av en slik biomarkør kan gi tilbudet.

Med hilsen

Eirik Tranvåg, stipendiat

Ole F Norheim, professor

Roger Strand, professor



## Vedlegg 11

Til

Statens Legemiddelverk og Helseforetakene i Norge  
og til avdelingsoverlegene ved kreftavdelingene ved sykehus i Norge

*Oslo, 04.03.21*

### **Organisering og prosess knyttet til oppnevning og arbeid som kliniske eksperter i vurderingen av nye legemidler må endres**

Etter kartlegging blant de onkologiske faggruppene er det bred enighet om at dagens organisering og prosess knyttet til oppnevning og arbeid som kliniske eksperter i vurderingen av nye legemidler ikke fungerer tilfredsstillende.

Dagens praksis er slik at ved metodevurdering av nye medikamenter (Nye Metoder) blir kliniske spesialister direkte forespurt av Statens Legemiddelverk (SLV) (via epost) om oppdrag som klinisk ekspert. SLV gjør dette med grunnlag i at Helseforetakene er pliktig å bidra til slike vurderinger/oppdrag, og at det ikke påhviler SLV å organisere eller avlønne slikt arbeid ytterligere.

Dette er en praksis som fagmiljøene mener har vesentlige mangler. Ordningen er ikke effektiv og i praksis ikke ansvarliggjørende for verken SLV eller Helseforetakene. Disse mailene sendes ut til flere personer og det er opp til den enkelte å besvare (eller ikke), og ingen vet om andre har besvart henvendelsen. Det er heller ikke slik at disse henvendelsene i alle tilfeller besvares av dem med spisskompetanse på området. Arbeidet med ekspertvurderingene er heller ikke per i dag organisert i et system som sørger for at den enkelte ekspert får avsatt tid til dette innenfor arbeidstid.

Dette gjør at oppnevningen av eksperter blir tilfeldig, ineffektivt og ikke forankret i henhold til ansvar.

Vi mener at det er nødvendig å endre praksis for både oppnevning til og arbeid som klinisk ekspert. Vi foreslår en prosedyre hvor det først innhentes et forbeholdent «samtykke» fra ekspert, og at SLV deretter har et direkte ansvar for å avtale ekspertvurdering med ledelsen på det aktuelle sykehus ekspertene arbeider på. Det må fra ledelsen på avdelingen gis en reell aksept for bruk av tid for dette arbeidet, og gjennom dette et reelt fritak fra andre oppgaver slik at ekspertene kan gjennomføre oppdraget i løpet av ordinær arbeidstid. Det kan finnes andre alternative måter å organisere dette på, men organiseringen må være tuftet på at SLV avtaler/forespør ledelsen på avdelingen som innehar ekspertise for den aktuelle vurderingen. Ledelsen ved avdelingen besvarer i sin tur om ekspert stilles til rådighet fristilt for annet arbeid, eller eventuelt om ekspertene må utføre arbeidet utenfor arbeidstid og avlønnes for dette.

Vi mener at dagens organisering må endres for å sikre en best mulig og effektiv vurdering av nye legemidler, hvor kliniske eksperter kan komme inn i prosessen på et tidlig tidspunkt og gi de faglige råd som SLV er avhengige av i slike prosesser.

I kartleggingen blant faggruppene kommer det også frem at det savnes tilbakemeldinger til ekspertene. Prosessen oppfattes som lukket, hvor det forespørres selektivt om problemstillinger SLV er interessert i med kort tidsfrist og hvor henvendelsene i mange tilfeller kommer sent i forløpet. Det er også anført at ekspertuttalelsene i liten grad synes å bli hensyntatt. I tillegg oppfattes det å være begrenset interesse for innspill som ligger utenom det som det spesifikt spørres om.

Vi ser frem til tilbakemelding og en videre prosess for å forbedre organisering og system for kliniske ekspertvurderinger.

Med hilsen

Bjørn Naume  
(sign.)  
Leder NBCG

Eva Hofslie  
(sign.)  
Leder NGICG

Alexander Fosså  
(sign.)  
Leder NLG

Tone Skeie-Jensen  
(sign.)  
Leder Norsk forum for  
Gynekologisk Onkologi

Anne Fasting  
(sign.)  
Leder NFPM

Odd Terje Brustugun  
(sign.)  
Leder NLCG

Oddbjørn Straume  
(sign.)  
Leder NMG

## **Kortversjon sluttrapport**

**Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.**

**24.06.21**

## Innledning

De medisinske mulighetene er store og blir stadig større. Ny kunnskap, teknologi og behandling gjør det mulig å gi stadig flere og bedre tilbud. Økende behandlingsmuligheter øker også forventningene til helsetjenesten. Dette kan utfordre likebehandling på tvers av pasientgrupper og en bærekraftig helsetjeneste i fremtiden. Presisjonsmedisin er behandlinger av potensielt stor verdi som omfattes av de gjeldende prioriteringskriteriene. Vi har som offentlige aktører et ansvar for å ivareta de felles ressursene og så langt som mulig sørge for at det vi betaler for disse produktene er rimelig i forhold til fordelene vi forventer å motta.

Denne utredning beskriver ordninger for midlertidig innføring og revurdering av legemidler i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av presisjonsmedisin i tjenesten. Vi har i utredningen valgt å bruke presisjonsmedisin som begrep med definisjonen: forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte. Presisjonsmedisin er i stor grad knyttet til bruk av ulike typer tester, undersøkelser og prosedyrer med tanke på raskere og mer presis diagnostikk som grunnlag for individuelt tilpasset behandling. Bruk av diagnostiske tester og påfølgende legemiddelbehandling henger derfor tett sammen. Vurdering av diagnostiske tester skulle også presenteres som en del av denne rapporten, basert på et arbeid gjennomført av Folkehelseinstituttet, i samarbeid med Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin og fageksperter fra helseforetakene. Mange pågående parallelle initiativ har medført forsinkelser i den leveransen, og denne utredningen drøfter derfor mulige ordninger med imidlertid innføring og revurdering kun for legemidler i Nye metoder.

Ved midlertidig innføring legges det allerede på beslutningstidspunktet en forutsetning om revurdering på et gitt tidspunkt. Det betyr at beslutningen betinger at det i tiden frem til ny vurdering skjer en kunnskapsgenerering som grunnlag for revurderingen og eventuell utfasing. Det må også eksistere et system som følger opp de midlertidige beslutningene og sikrer at revurdering blir gjennomført på fastsatt tidspunkt. Etablering av systemer for midlertidig innføring og revurdering kan være et viktig verktøy for å tilrettelegge for innføring av presisjonsmedisin.

Prioriteringskriteriene legges til grunn for vurderingene i Nye metoder. Et tiltak vurderes i henhold til nytte-, alvorlighet- og ressurskriteriet. De tre prioriteringskriteriene vurderes samlet og veies mot hverandre. For innføring av legemidler med offentlig finansiering må ressursbruken stå i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Skjønnsmessige vurderinger inngår som en del av totalvurderingen ved vurdering av et nytt legemiddel og er særlig knyttet til vurderinger av kvalitet og usikkerhet ved dokumentasjonen og samlede budsjettkonsekvenser av et tiltak.

Metodevurderinger med kostnad-nytte vurdering i form av kostnad pr kvalitetsjustert leveår (QALY) utarbeides som grunnlag for beslutninger i Nye metoder. I metodevurderinger vurderes innsendt dokumentasjon fra leverandørene. Nye metoder gjør sine vurderinger på gruppenivå, noe som blir utfordret innenfor persontilpasset medisin der gruppene blir mindre og mindre. Legemidler skal som hovedregel ha markedsføringstillatelse i Norge før beslutning i Nye metoder, og alle indikasjoner og kombinasjonsbehandlinger med ett legemiddel vurderes. Hovedprinsippet for innføring er at prisen på legemiddelet skal basere seg på en flat prisrabatt (dvs. prosentvis rabatt fra maksimalpris), unntaksvis kan alternative prisavtaler inngås.

Beslutningsforum prioriterer og beslutter hvilke metoder som kan brukes eller ikke skal brukes i spesialisthelsetjenesten. Beslutningene i Nye metoder innebærer prioritering og fordeling innenfor en tildelt ramme og er en del av de regionale helseforetakenes sørge for ansvar. Innføring av nye og dyrere behandlingstilbud vil kunne fortrenge eksisterende behandlingstilbud.

Presisjonsmedisin gir flere og mer presise verktøy for klinikere i deres utredning og behandling av pasienter og de potensielle gevinstene ved presisjonsmedisin er knyttet til raskere diagnostikk, bedre muligheter for individuelt målrettet behandling, unngå behandling som ikke har effekt, færre bivirkninger, tidligere intervensjon og større grad av forebygging. Utviklingen skjer raskt både med hensyn til utstyr og ikke minst omfang av mulige tester og bruk av målrettede undersøkelser, som for eksempel, biomarkører, genpaneler og eksomsekvensering. Utviklingen skjer mye raskere enn tilgang på evidensbasert kunnskap om klinisk nytte og evidens på kostnad-nytte, sammenlignet med dagens behandling.

Presisjonsmedisin kan i enkelte tilfeller utfordre etablert metodikk for gjennomføring av kliniske studier og metodevurderinger. Utfordringene er i stor grad knyttet til kunnskapsgrunnet. Publiserte prospektive, randomiserte studier og tilhørende data for effekt, nytte og kostnader er mangelvare og i noen tilfeller nesten umulig å fremskaffe. Det er små pasientgrupper og tilstandene er sjeldne, enten ved at pasientgruppen har sjeldne, arvelige tilstander, eller ved sjeldne undergrupper av større pasientgrupper. Problemstillingen ved vurderingen er ofte lite data og stor usikkerhet i dokumentasjonen. Legemiddelet kan ha vist god effekt i kliniske studier, og fått markedsføringstillatelse innvilget på grunnlag av et positivt nytte-risiko forhold, som betyr at den gunstige virkningen av legemiddelet er større enn bivirkningene. Likevel foreligger det ikke alltid nok data til å kunne tallfeste den relative effekten av det nye legemiddelet sammenlignet med dagens etablerte behandlinger. Dette fordi de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsførings-tillatelsen ofte ikke inkluderer data på effekt av behandlingene som benyttes i klinisk praksis, men er basert på sammenligninger mot placebo eller uten bruk av relevante kontrollgrupper (for eksempel enarmede studier).

Midlertidig innføring med en senere revurdering kan bidra til at pasienter får økt og raskere tilgang til nye legemidler. Allerede på beslutningstidspunktet må usikkerheten være identifisert og relevante parametere som kan si noe om forventet effekt fremover i tid være kartlagt. Det er behov for å identifisere datakilder for hvor utfallsmålene skal rapporteres og hva som vil være fornuftig tidshorisont for ny vurdering av metoden. Det må også være avklart hvem som har ansvaret for å generere og sammenstille data, for at det skal være mulig på et senere tidspunkt å gjøre en ny vurdering med nye, sikrere data.

Det er avgjørende å ha en systematisk tilnærming til midlertidig innføring som verktøy, slik at det benyttes kun i de tilfellene der det vurderes nødvendig for å gi pasientene tilgang på aktuell behandling til tross for usikker dokumentasjon, og at usikkerheten kan reduseres på et senere tidspunkt.

## Nødvendige tilpasninger i Nye metoder

### Kriterier for midlertidig innføring

Midlertidig innføring, med tilhørende revurdering og eventuell utfasing, skal benyttes unntaksvis og ikke bidra til at det generelle kravet til dokumentasjon i Nye metoder, senkes. Det er derfor avgjørende å ha fastsatte kriterier for når midlertidig innføring kan være aktuelt. Det anses aktuelt ved alvorlig sykdom der det er et udekket medisinsk behov for flere behandlingsmuligheter og der ny behandling har vist vesentlig mereffekt sammenlignet med dagens standardbehandling. Midlertidig innføring kan i noen tilfeller også være aktuelt der det tar lang tid å samle relevante effektdata, som for eksempel ved genterapi og adjuvant behandling.

Det skal være sannsynliggjort at prioriteringskriteriene er oppfylt, også i den midlertidige fasen, og det må på beslutningstidspunktet foreligge kriterier for hva som skal legges til grunn for en revurdering og eventuell utfasing. Hovedprinsippet er at leverandøren har dokumentasjonsplikten, mens helsevesenet kan bidra med tilleggsinformasjon. Avtalene skal som hovedregel ikke medføre betydelig merarbeid i helsetjenesten, verken administrativt eller gjennom krav til særskilt oppfølging. Det er nye metoder som beslutter når midlertidig innføring er aktuelt.

Allerede før beslutning tas må nødvendige utfallsmål ved revurdering identifiseres, en plan for datainnhenting utformes og ansvarsfordeling for videre datainnsamling tydeliggjøres. Det må være en forutsetning at det kan etableres klare og utvetydige utfallsmål. De kliniske fagmiljøene må involveres i prosessen for å sikre relevante og målbare utfallsmål. Dersom det er leverandøren som skal levere nye data, bør leverandøren allerede under metodevurderingen kunne vise en plan for å fremskaffe nye data og det må tilbys en akseptabel midlertidig pris som kompenserer for usikkerheten. Det må være en reell risikodeling i den midlertidige fasen. På beslutningstidspunktet må det være tydelige, kontraktsfestede krav og ansvarsfordeling for innsamling av flere data og ideelt sett også forventet effekt på gruppenivå.

En revurdering kan gi flere ulike utfall som må ivaretas i en avtale. Legemiddelet kan besluttes å bli innført permanent, eventuelt med særskilte kriterier. Legemiddelet kan vise seg ikke å være kostnadseffektivt og besluttes ikke å tilbys videre. Årsaken kan være at ny dokumentasjon viser at mereffekten for hele pasientgruppen er dårlige enn forutsatt ved beslutning om midlertidig innføring. Det kan også vise seg at prisen er for høy i forhold til dokumentert mereffekt. Det kan da være aktuelt med nye prisforhandlinger som en del av prosessen. Et tredje alternativ er at legemiddelet har effekt hos enkeltpasienter eller identifiserbare undergrupper, men ikke for hele pasientgruppen. Det kan da være aktuelt å videreføre behandlingen for noen pasienter, men utfase for andre.

Avtalene ved midlertidig innføring må være utformet på en måte som gjør at det er en reell mulighet for å reversere beslutningen, det vil si ikke lenger kunne tilby tiltaket dersom det viser seg ikke å oppfylle prioriteringskriteriene. Forskning på «loss aversion» og erfaringer fra andre land, viser at det er vanskelig å ta bort et tilbud, når pasienter først har fått tilgang til ny behandling. Avtaler om midlertidig finansiering må derfor være tydelige på hva som skjer dersom det senere viser seg at legemiddelet ikke er kostnadseffektivt, og dermed ikke lenger skal finansieres. Dette omfatter behandling av nye pasienter, men også hvordan pasienter som har fått legemiddelet i avtaleperioden skal håndteres.

For å inngå avtale om midlertidig innføring, må følgende vurderes i konkrete saker hvor dette er aktuelt:

- Legemiddelleverandør (MT-holder) må sannsynliggjøre at tilfredsstillende data som er relevante for en kostnad-nytte vurdering kan leveres innen en klart definert tidsperiode, for eksempel innen tre år.
- Legemiddelleverandør (MT-holder) må, allerede under metodevurderingen, presentere en konkret plan som viser hvilke data som vil bli tilgjengelig når, samt hvordan disse er tenkt brukt i en kostnad-nytte vurdering. Legemiddelleverandør har dokumentasjonsplikten.
- Legemiddelleverandør (MT-holder) må dekke kostnader og ressursbruk som er nødvendig for å samle inn relevante data.
- Klinikere involveres i vurderinger av hvilke fremtidige data som vil være relevante å fremskaffe.
- Som beslutningsgrunnlag for midlertidig innføring bør Statens legemiddelverk minimum presentere de data som foreligger på MT-tidspunktet, samt en vurdering av den planen firma har levert for en framtidig kostnad-nytte vurdering.

- Også for tidsperioden for avtale om midlertidig innføring må det sannsynliggjøres at prioriteringskriteriene er oppfylt.
- Ved en midlertidig innføring må det være mulighet for å reversere beslutningen, og fase ut behandlingen, det vil si ikke lenger kunne tilby tiltaket, evt. for deler av pasientgruppen, dersom det viser seg ikke å oppfylle prioriteringskriteriene. Avtalen må inneholde en exit-plan.

### Systematisk håndtering av usikkerhet i metodevurderinger og beslutninger

De siste årene har usikkerheten i dokumentasjonen som blir innsendt til metodevurderinger vært økende. Den økte usikkerheten reflekteres derimot ikke i legemiddelprisene som er høye sett i forhold til den dokumenterte mereeffekten sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Dette er en internasjonal problemstilling og i EUs «Pharmaceutical strategy for Europe»<sup>1</sup> er denne problemstillingen beskrevet slik: *Often, new products are priced even higher, with growing uncertainty as to their real-life effectiveness and related overall costs. This puts the budgetary sustainability of health systems at risk, and reduces the possibilities for patients to have access to these medicines.*

Legemidler får ofte markedsføringstillatelse tidlig i utviklingsfasen og på et tynnere datagrunnlag enn tidligere. Dataene bygger på studier med små pasientpopulasjoner, kort oppfølgingstid, studier med surrogate endepunkter eller studier uten kontrollarmer (enarmede studier). Ofte kan flere av disse momentene være gjeldende for et nytt legemiddel som vurderes, og det kan være svært vanskelig å gi et troverdig estimat for mereeffekten av legemiddelet i forhold til effekten av behandlingen som er etablert i klinisk praksis i Norge. Dette gjør at beslutninger vedrørende offentlig finansiering av legemidlene blir vanskeligere.

Det kan skilles mellom usikkerhet knyttet til beregningen av kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) og usikkerhet knyttet til beslutningen.

Den førstnevnte dimensjonen av usikkerhet belyses kvalitativt og/eller kvantitativt i metodevurderingene. I dag presenterer usikkerhet knyttet til beregningen av kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY), gjennom sensitivitets- og scenarioanalyser som viser hvordan endringer i parametre og antagelser som ligger til grunn for de helseøkonomiske analysene påvirker resultatene. Dette er vanlig standard for å presentere usikkerhet i helseøkonomiske analyser. I enkelte tilfeller vurderer Legemiddelverket dokumentasjonen av relativ effekt til å være for mangelfull til at det kan etableres anslag på kostnad per vunnet QALY i metodevurderingene. I disse tilfellene vil beslutningsusikkerheten kunne være enda større enn der hvor det presenteres resultater av en kostnad per QALY-analyse. Midlertidig innføring kan være aktuelt i saker der det er ønskelig å gjøre en kostnad-nytte vurdering, men hvor det er særlig høy usikkerhet forbundet med beregnet kostnad per QALY, og hvor det i fremtiden vil være mulig å innhente data som kan redusere usikkerheten.

Det pågår et kontinuerlig arbeid i Legemiddelverket om hvordan det er mest hensiktsmessig å vurdere, behandle og presentere usikkerhet knyttet til anslag på kostnad per vunnet QALY på en transparent og konsistent måte i metodevurderinger. Dette er viktig for å sikre likebehandling i metodevurderingene.

Hvordan usikkerheten bør vektlegges i beslutningssammenheng, vurderes ikke i Legemiddelverkets metodevurderinger. Dette er forhold som inngår i forhandlingene som Sykehusinnkjøp HF har ansvar for og som Beslutningsforum tar endelig stilling til i den konkrete beslutningen. Det er viktig for legitimiteten til beslutningene som fattes at usikkerheten vurderes på en konsistent og systematisk måte i beslutninger, og også i hvilken grad usikkerheten eventuelt skal påvirke den øvre grensen for

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en)

betalingsvilligheten. Per i dag finnes det ingen entydige svar på disse problemstillingene. Dette er forhold som arbeidsgruppen mener det er behov for å se nærmere på i den videre oppfølgingen av denne rapporten.

### Alternative prisavtaler

Hovedprinsippet for prisavtaler i Nye metoder er «flat rabatt», det vil si en prosentvis rabatt fra en maksimalpris, og prisen for ett legemiddel skal gjelde for alle godkjente indikasjoner. Beslutningsforum besluttet i møte 22.06.20 at det unntaksvis kan inngås alternative prismodeller, og et rammeverk for alternative prismodeller ble innført. Rammeverket bygger på hovedanbefalingene i OECD-rapporten om «performance-based managed entry agreement», og gir føringer for det videre arbeidet med alternative prisavtaler. Sykehusinnkjøp HF forvalter rammeverket.

Alternative prisavtaler skal kun benyttes i de tilfeller hvor den konkrete markeds- og konkurransesituasjonen gjør det nødvendig. Det vurderes ikke alene som en grunn for alternativ prisavtale at det ikke er økonomisk gunstig for selskapene med flat rabatt. Videre er det viktig å vurdere hvordan avtalen kan operasjonaliseres i tilhørende metodevurdering. Alternative prisavtaler kommer ikke som erstatning for metodevurderingen, men som et supplement. Alle avtaler må resultere i utfall som er i tråd med de føringer som er gitt i prioriteringsmeldingen.

Målet med en alternativ prisavtale er at den skal håndtere utfordringene som er knyttet til den aktuelle metoden/legemiddelet. Det er to hovedkategorier for avtaler; resultatbaserte og finansielle. Det er behov for en konkret vurdering av hvilken avtaleform som er best egnet i hvert enkelt tilfelle. I tilfeller med stor usikkerhet rundt mereffekt, slik som ofte er tilfelle med presisjonsmedisin vil det i mange tilfeller være mest hensiktsmessig med resultatbaserte avtaler, dersom det er aktuelt med en alternativ avtale. Utfordringen er ofte å vurdere mereffekten av legemiddelet i en helseøkonomisk analyse med tilstrekkelig robuste antakelser. I en resultatbasert avtale er det mulig å stille krav om at antagelser om effekt som lå til grunn for innføring, skal etterprøves eller revurderes på et senere tidspunkt. Rammeverket definerer hvilke kriterier som må være på plass i en alternativ avtale, for å sikre de beste praktiske løsningene for leverandør og betaler. God datatilgjengelighet og datakvalitet er sentralt. Det er primært leverandør som skaffer til veie nye data, men tilleggsdata kan også leveres fra helsevesenet. Det bør da primært benyttes data som allerede er tilgjengelige og kan høstes automatisk. Dette vil medføre at helsepersonell ikke må bruke tid til ekstra registrering eller annen oppfølging av avtalen.

Enten leverandørene alene eller i samarbeid med myndighetene, er ansvarlige for å innhente nye data, er det behov for å tenke nytt rundt prisstrukturen på nye legemidler. Tradisjonelt kommer nye legemidler på markedet med en høy utgangspris som over tid reduseres som følge av blant annet økt konkurranse i markedet. I tilfeller med stor usikkerhet rundt relativ effekt og langtidseffekter, kan en løsning heller være at prisen i stedet følger den dokumenterte effekten av legemiddelet. Legemidler kan i dag få markedsføringstillatelse tidlig i utviklingsfasen, hvor det ikke er mulig å fastslå størrelsen på mereffekten. En løsning kan være at prisen starter på et lavt nivå når det er størst usikkerhet om effekten. Dette kan ses på som et samarbeid der helseforetakene bidrar med å fremskaffe mer dokumentasjon i tidlig fase, mens leverandøren gjør metoden tilgjengelig til en lavere kostnad. Dersom ny effektdokumentasjon fra legemiddelfirma eller myndighetene etter hvert tilsier at metoden kan ha høyere kostnad, kan legemiddelprisen øke. En slik ordning gir insentiver til å bringe fram ny informasjon.

### Sterkere involvering av kliniske fageksperter i hele prosessen

Det anbefales at involvering av kliniske fageksperter i hele prosessen styrkes. For å sikre presise bestillinger, eks bestillinger på aktuelle subgrupper, bør kliniske fageksperter involveres sterkere



allerede i starten av prosessen. Kliniske fageksperter bør videre involveres i metodevurderingen, i vurdering av kriterier for midlertidig innføring er innfridd, og hvilke kriterier, inklusive fastsettelse av relevante og målbare utfallsmål som skal legges til grunn for en revurdering og eventuell utfasing. De kliniske fageksperter oppnevnes av de regionale helseforetakene.

### Brukermedvirkning

Brukerrepresentasjon i Nye metoder er etablert på systemnivå gjennom en brukerrepresentant i Bestillerforum og en i Beslutningsforum. Brukermedvirkning skal ivareta alle pasientgrupper, også de pasientgruppene som ikke får behandling. Denne interessekonflikten kan lett oppstå ved brukermedvirkning i enkeltsaker. For å sikre likeverdig behandling av alle pasientgrupper, mener arbeidsgruppen at prosessene med midlertidig innføring ikke skal ha særskilt brukermedvirkning, men følge de vanlige prosedyrene for brukermedvirkning i Nye metoder.

### Bruk av helsedata (Real World Data)

Kunnskapsgenerering kan skje ved å benytte «Real World Data» (RWD), enten ved at RWD leveres fra legemiddelleverandøren eller ved bruk av registerdata fra Norge.

Det er noen begrensninger ved bruk av registerdata for å anslå effektforskjeller mellom behandlingsarmer/-metoder. Ytterligere registerdata kan som regel ikke løse usikkerhet rundt effektstørrelsen, enten fordi effekten i registrene ikke sammenliknes med en kontroll, eller fordi sammenlikningen med en kontroll er uten randomisering, slik at det er spørsmål om de to behandlingsarmene er sammenliknbare. Det vil også være risiko for systemiske skeivheter i pasientgrunnet, og det kan være utfordrende å finne valide surrogatendepunkter.

Data fra registre vil derfor ikke ta bort usikkerheten i beslutningen, men i større grad enn i dag gjøre det mulig å etterprøve antagelser som lå til grunn for beslutningen. Ettersom beslutninger i Beslutningsforum gjelder alle aktuelle pasienter som behandles i spesialisthelsetjenesten, bør beslutninger som innebærer å etterprøve antagelser basere seg på helsedata som omfatter alle helseforetak, og som hovedregel være data som allerede hentes inn.

I Norge har vi gode helseregistre/kvalitetsregistre og helsedata, men effekt- og utfallsmål som er nødvendig for en revurdering, registreres ikke systematisk i registrene. I utredningen er bruk av Kreftregisteret og aktuelle registre innen sjeldenfeltet vurdert, ettersom det er disse områdene hvor presisjonsmedisin er mest aktuelt foreløpig.

Kreftregisteret har god, nærmest komplett informasjon om kirurgi og strålebehandling, mens informasjon om medikamentell kreftbehandling har vært mangelfull. INSPIRE-prosjektet har bidratt til at Kreftregisteret nå fanger opp og gjør data om medikamentell kreftbehandling tilgjengelig i Norge. Det er gjennomført en kartlegging for å undersøke hvilke muligheter INSPIRE gir for oppfølging av medikamentell kreftbehandling som et ledd i å innhente nødvendige data som grunnlag for en revurdering. Det foreløpige arbeidet viser at de er mulig å benytte legemiddeldata fra Kreftregisteret, men at muligheten må vurderes i hvert enkelt tilfelle, blant annet fordi oppfølgingsdata om ulike kreftformer varierer i Kreftregisteret. For eksempel foreligger det lite oppfølgingsdata etter diagnostidspunktet for kreftformer uten kvalitetsregister.

Det anbefales at det gjøres et større arbeid for å fastsette hvordan prosessene og samarbeidet med Kreftregisteret bør utvikles.

Flere kvalitetsregistre er opprettet for sjeldne diagnoser og diagnosegrupper, og ytterligere kvalitetsregistre er under utvikling. Felles for registrene er at det er behov for en betydelig videreutvikling for at registrene skal kunne brukes til klinisk oppfølging ved midlertidig innføring. Registrene mangler blant annet systematisk registrering av legemiddelbehandling og effektmål.

Norsk Pasientregister (NPR) inneholder ikke alle data som er nødvendig for oppfølging av behandling som grunnlag for en revurdering. Men NPR kan benyttes som et supplement for å monitorere bruk av spesialisthelsetjenester knyttet til behandlingsforløp, start og stopp av en aktuell behandling, samt forekomst av komplikasjoner og død. NPR-data kan også benyttes til kostnadsberegninger.

Pasientrapporterte data er opplysninger som pasienten selv rapporterer om sin opplevelse av helse og sykdom, og hvor fornøyd pasienten er med behandling og møte med helsetjenesten. Pasientrapporterte utfallsmål (PROM) er diskutert som en del av utfallsmålene ved midlertidig innføring. Registrering av PROM er relativt nytt, men vil etterhvert inkluderes som en del av kvalitetsregistrene. Hvordan disse dataene eventuelt skal benyttes i revurderingsprosess, må diskuteres etter hvert som data blir tilgjengelig.

Fremtidige pasientjournaler bør bygges slik at det er mulig å fange data automatisk til kliniske studier og helseregistre. Dette vil sørge for bedre kompletthet og dekningsgrad, samt forbedret datakvalitet, og kan forbedre muligheten for oppfølging ved midlertidig innføring av legemidler i Nye metoder.

I tilfeller der behandlingsmetodene ikke har tilstrekkelig dokumentasjon til å bli innført, heller ikke midlertidig, kan det være et alternativ å tilby pasienter behandlingen som utprøvende behandling, fortrinnsvis gjennom kliniske studier.

#### Nasjonal handlingsplan for kliniske studier

Generering av dokumentasjon kan også skje gjennom forskning, observasjonsstudier og kliniske studier. I tilfeller der det blir gjort en beslutning om midlertidig innføring, vil kliniske prospektive observasjonsstudier kunne være viktige for generering av nye data som grunnlag for revurdering. I tilfeller der behandlingsmetodene ikke har tilstrekkelig dokumentasjon til å bli innført, heller ikke midlertidig, kan Beslutningsforum si nei til innføring, og samtidig peke på evt. pågående kliniske studier som kan være aktuelle for pasienten. Det er nødvendig for Nye metoder å ha oversikt over pågående, aktuelle kliniske studier.

Regjeringen vedtok i januar 2021 *Nasjonal handlingsplan for kliniske studier*. Visjonen er at klinisk forskning skal være en integrert del av all klinisk praksis og pasientbehandling. Samhandling mellom Nye metoder og *Handlingsplanen for kliniske utprøvinger* er diskutert, og som en del av videreutviklingen av Nye metoder til å kunne håndteres presisjonsmedisin bedre, er det nødvendig med samhandling mellom Nye metoder og de regionale helseforetakene om den nasjonale handlingsplanen for kliniske utprøvinger. Dette foreslås operasjonalisert gjennom de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning.

#### Administrativ oppfølging

Ved midlertidig innføring er det behov for et administrativt verktøy for blant annet å ha oversikter over beslutninger som er tatt om midlertidig innføring og når metoder skal revurderes. Det pågår et utviklingsarbeid for å etablere et administrativt verktøy i Nye metoder som også må ivareta behovet ved midlertidig innføring.

#### Nordisk og europeisk samarbeid

Det pågår mange europeiske initiativ og samarbeidsprosjekter som Norge deltar aktivt i både når det gjelder samarbeid om metodevurderinger og helseøkonomi, samt bruk av real world data. Den nye strategien «*EU pharmaceutical strategy for Europe*» viser også til behovet for å styrke eksisterende og potensielle nye samarbeidsrelasjoner på tvers av land. I denne utredningen pekes det på at det bør vurderes om det er hensiktsmessig og av interesse å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig innføring er aktuelt.

I rapporten vises det til utredningen som er gjort av TLV i Sverige og arbeid som er gjort i NICE knyttet til midlertidig innføring og revurdering.

## Implementering og oppfølging av tiltakene

De regionale helseforetakene er eiere av Nye metoder og vil dermed være ansvarlige for å implementer de foreslåtte tiltakene. Det pågår kontinuerlig forbedring i Nye metoder og implementeringen bygger i stor grad på prosesser som allerede er i gang, dette gjelder spesielt for metodevurderinger, hvordan håndtere usikkerhet og bruk av alternative prisavtaler. Hovedtiltakene for å legge til rette for midlertidig innføring, revurdering og utfasing som det pekes på i utredningen er:

1. Aktørene i Nye metoder må i fellesskap operasjonaliser kriteriene og fastsette prosess for midlertidig innføring, inklusive hvordan usikkerhet skal håndteres i beslutningene og bruk av alternative prisavtaler. Kliniske eksperter må involveres i dette arbeidet. Arbeidsgruppen bes arbeide videre med dette.
2. Det må vurderes hvordan helseregistre og kvalitetsregistrene kan utvikles slik at de kan benyttes til spesifikk oppfølging ved midlertidig innføring og revurdering.
3. Nødvendig samhandling rundt oppfølging av «Handlingsplan for kliniske studier» skjer via dialog med de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning. Det er naturlig at ivaretagelse av Nye metoders behov for samarbeid gis som oppdrag til de regionale helseforetakenes strategigruppe for forskning. Dette inkluderer også å sikre dialog og samarbeid med aktuelle kliniske studier, inklusive IMPRESS.
4. Det er mange pågående prosesser for nordisk og europeisk samarbeid. Det bør vurderes om det er hensiktsmessig og av interesse å etablere et nordisk samarbeid for helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger av legemidler hvor midlertidig innføring er aktuelt.