

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blue Airport Hotel, Gardemoen
- Tidspunkt:** Mandag 25. februar Kl. 15:45- 17:00
- Deltakere:** Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland,
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen,
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland,
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen,
- Kopi:** Hege Bue, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 19-19 Protokoll fra møte 28. januar 2019. *Til godkjenning.*

NYE METODER

- Sak 20-19 Forslag ID2019_008_Trykkssensitiv kompresjonsplate (Sensitive Sigma Paddle). *Til drøfting.*
- Sak 21-19 Forslag ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). *Til drøfting.*
- Sak 22-19 Forslag ID2019_010_Avenlumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom. Revurdering *Til drøfting.*
- Sak 23-19 Metodevarsel ID2019_011_Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt. *Til drøfting.*
- Sak 24-19 Metodevarsel ID2019_012_Ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) *Til drøfting.*
- Sak 25-19 Metodevarsel ID2019_013_Trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken. *Til drøfting.*
- Sak 26-19 Metodevarsel ID2019_014_Ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn. *Til drøfting.*
- Sak 27-19 Metodevarsel ID2019_015_Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter fra 12-17 år. *Til drøfting.*
- Sak 28-19 Metodevarsel ID2019_016_Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi. *Til drøfting.*
- Sak 29-19 Metodevarsel ID2019_017_Hydrokortison (Alkindi) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år). *Til drøfting.*
- Sak 30-19 Avbestilling av tre oppdrag tidligere gitt til Statens legemiddelverk. *Til orientering.*
- Sak 31-19 Behov for samhandling mellom Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområde. *Til drøfting.*
- Sak 32-19 Metoder som inkludere bruk av nye diagnostiske tester. *Til drøfting.*
- Sak 33-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 28. januar 2019

mandag 28. januar 2019, 9:00 til 10:15
Helse-Sør-Øst sine lokaler, Grev Wedels plass 5.

Deltakere

Geir Tollåli (Leder av Bestillerforum RHF, Fagdirektør, Helse Nord RHF) , Baard-Christian Schem (Fagdirektør, Helse Vest RHF) , Jan Frich (Fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF) , Henrik Andreas Sandbu (Fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF) , Hege Wang (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Ingvild Grendstad (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Kåre Birger Hagen (Fagdirektør, Folkehelseinstituttet) , Øyvind Melien (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet) , Lene K. Juvet (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet) , Elisabeth Bryn (Enhetsleder, Statens legemiddelverk) , Asbjørn Mack (Rådgiver, Sykehusinnkjøp HF) , Michael Vester (Spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF) , Hanne Husom Haukland (Rådgiver, Helse Nord RHF) , Gunn Fredriksen (Seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF) , Thomas Grydeland (Spesialrådgiver, Helse Vest RHF) , Lilly Shi (Spesialrådgiver, Sekretariatet Bestillerforum RHF) , Karianne Mollan Tvedt (Rådgiver, Sekretariatet Bestillerforum RHF) , Ellen Nilsen (Spesialrådgiver, Sekretariatet Bestillerforum RHF)

Møteprotokoll

Sak 1-19. Protokoll fra møte 17. desember 2018.

Beslutning:

Protokoll fra møtet 17. desember 2018 ble godkjent.

Sak 2-19. Metodevarsel ID2018_133_Mosaikkplastikk ved symptomgivende bruskskader i kneleddet

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 3-19. Metodevarsel ID2018_134_Subkutant implanterbar hjertestarter (defibrillator, EMBLEM MRI S-ICD System) ved risiko for plutselig hjertedød

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 4-19. Forslag ID2019_001_E-læringskurs i diatermi-elektrokirurgi

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 5-19. Metodevarsel ID2019_002_Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft. Oppdraget kan bli justert når MT foreligger.

Sak 6-19. Metodevarsel ID2019_003_Enasidenib til behandling av akutt myelogen leukemi

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enasidenib til behandling av akutt myelogen leukemi.

Sak 7-19. Metodevarsel ID2019_004_Angiotensin II til behandling av lavt blodtrykk ved sjokk

Beslutning:

En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II til behandling av lavt blodtrykk ved sjokk.

Sak 8-19. Metodevarsel ID2019_005_Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR-positiv, HER2- negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Beslutning:

En forenklet metodevurdering (effekt, kostnader og budsjettkonsekvenser) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Sak 09-19. Metodevarsel ID2019_007_Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2- negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Beslutning:

En forenklet metodevurdering (effekt, kostnader og budsjettkonsekvenser) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Sak 10-19. Metodevarsel ID2019_006_Onasemnogene abeparvovec til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for onasemnogene abeparvovec til behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Sak 11-19. ID2017_106_Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkeltkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier. Notat med informasjon om avbestilling av oppdrag.

Beslutning:

Bestillerforum RHF tar saken til etterretning. Oppdraget avbestilles og nettsidene til Nye metoder oppdateres med informasjonen.

Sak 12-19. ID2018_004_Fullstendig metodevurdering for legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera), til bruk ved multipel sklerose (MS). Oppfølging av sak 214-18 fra Bestillerforum RHF 17. desember 2018.

Folkehelseinstituttet foreslår å lage en egen fullstendig metodevurdering for andre undergruppe av MS (PPMS). Folkehelseinstituttet la frem tre forslag til intervensjoner som det er mulig å se på for PPMS. To fullstendig metodevurderinger (RRMS og PPMS) vil ta lengre tid men vil ferdigstilles i løpet av 2019.

Bestillerforum RHF var enig i at oppdraget kan deles i to – en fullstendig metodevurdering for hver av indikasjonene RRMS og PPMS.

ID2018_004_Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) til bruk ved relapserende-remitterende MS (RRMS)

ID2019_018_Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) til bruk ved primær-progressiv MS (PPMS)

Beslutning:

Oppdraget deles i to - en fullstendig metodevurdering for hver av indikasjonene RRMS og PPMS.

Intervensjonen som skal undersøkes er: rituksimab og de legemidlene (med MT for RRMS) det er gjort studier på, det vil si cladribine, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, glatiramer acetate og ocrelizumab

Sak 13-19. ID2018_070_Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon. Oppfølging av Sak 216-18 (Bestillerforum RHF 17.12.2018). Notat fra Folkehelseinstituttet.

Beslutning:

Saken sendes til beslutning i RHFene.

Sak 14-19. Brukermedvirkning i Nye metoder

Saken tas til orientering. Bestillerforum RHF ber sekretariatet for Nye metoder om å kalle inn til et møte med pasientorganisasjoner /brukerorganisasjoner i løpet av våren 2019.

Sak 15-19. Forslag til årsrapport for Bestillerforum RHF 2018.

Folkehelseinstituttet spilte inn at møtene med NT-rådet samt med Danske Regioner og DeFactum våren 2018 bør beskrives i Årsrapporten

Beslutning:

Årsrapporten publiseres på nettsidene til Nye metoder etter en oppdatering med innspill fra møtet i Bestillerforum RHF.

Sak 16-19. Møtereferat fra nordisk møte om HTA

Møtereferatet ble tatt til orientering.

Sak 17-19. Møtereferat fra møter mellom Nye metoder og systemets Referansegruppe, legemiddelindustrien og Medtekindustrien

Møtereferatene ble tatt til orientering.

Sak 18-19. Eventuelt..

Tre ble meldt inn tre saker til eventuelt.

1. Folkehelseinstituttet informerte om at de har kontaktet EUnetHTA i forbindelse med sakene om molekylærprofilering fra møtet 17. desember 2018. EUnetHTA kan gjøre en "Call" til alle samarbeidspartnerne. Dersom flere enn Folkehelseinstituttet er interessert kan det gjøres en metodevurdering i regi av EUnetHTA. Bestillerforum RHF ga klarsignal til at Folkehelseinstituttet kan ta dette videre med EUnetHTA.

2. Statens legemiddelverk orienterte om utsettelse av rapport for følgende sak:

Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom , ID2017_116

Beslutning i Bestillerforum RHF (22.01.2018):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tisagenlecleucel til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom.

Rapporten er ikke ferdigstilt da Novartis ønsker å få med oppdaterte resultater fra JULIET studien i slutten av februar, med data cut desember 2018 (7 måneder ekstra oppfølging) før saken går til Beslutningsforum.

3. Hvilke saker skal Statens legemiddelverk gjøre som forenklede metodevurderinger og hvilke saker skal eventuelt prioriteres ned.

Fagdirektørene informerte om at saken diskuteres i dagens AD-møte.

Saksnummer 20-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_008_Trykksensitiv kompresjonsplate (Sensitive Sigma Paddle) under mammografi (Forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller er produsent / de som har patentet.
- Metoden omfatter en kompresjonsplate som benytter sensorer til å oppnå presis kompresjon tilpasset ulike brysttyper under mammografi.
- Konvensjonelle plater som brukes i nåværende mammografisystemer måler ikke trykket når mammografi tas.
- Metoden er ment å bidra til bedre bilder, nedsatt behov for å gjenta undersøkelsen og mindre ubehag for kvinnene som blir undersøkt.
- Metoden er tiltenkt deltagere i screeningprogrammer for brystkreft, pasienter med mistanke om brystkreft, og ved oppfølging av brystkreftpasienter.
- Om lag 300 000 kvinner i alderen 50-69 år deltar i mammografiprogrammet hvert år.
- Metoden ble brukt i en klinisk studie i det norske screeningprogrammet og sammenliknet med konvensjonell kompresjonsplate (professor Solveig Hofvind, seksjonsleder Mammografiprogrammet, Kreftregisteret).
- Forslagsstiller trekker frem tre studier som valideringsstudier av metoden. Den antatt viktigste er en studie der deltagerne ble randomisert til fire protokoller, hvorav den ene protokollen er tilsvarende aktuell metode. Publiserte data foreligger.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (Hele vurderingen vedlagt)

- Metoden ble ifølge produsentens hjemmeside CE-merket i 2015.
- Dagens behandling er konvensjonell mammografiundersøkelse uten trykksensorer i trykkplaten.
- FHI har ikke funnet noen studier som direkte omtaler å ha brukt det CE-merkede utstyret.
- Metoden er ment å gi mindre stråling dersom behovet for å gjenta undersøkelsen reduseres.
- FHI sin vurdering av egnethet:

Nasjonal metodevurdering:

- o Kan være aktuell for vurdering på nasjonalt nivå siden metoden inngår i nasjonalt screeningprogram.
- o Metoden har en kommersiell produsent så hurtig metodevurdering kan være aktuelt.

Mini-metodevurdering kan være aktuelt. Grunnet type utfallsmål vil et enklere format som mini-metodevurdering kunne være tilstrekkelig.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Kompresjonsplaten har begrenset klinisk relevans, men den kan være et nyttig supplement i enkelte tilfeller og derfor være av interesse.
- Det er viktig å få mer kunnskap om ulike teknikker for å optimalisere bildekvalitet, men også kvinnes opplevelse av undersøkelsen. Likevel – det synes ikke å være tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag til å gjøre en metodevurdering.
- Det er ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne si om bruk av platen gir mindre smerte eller bedre bilder. Flere studier er nødvendige.
- Pågår flere studier i Norge på området. Årsaken til studiene er manglende dokumentasjon på effekten.
- Innspill om at fokus på tema, og bevisstgjøring av radiografene kanskje kan være av like stor betydning for bruk av kompresjonskraft i screeningen som den aktuelle platen. Det er ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne si om bruk av platen gir mindre smerte eller bedre bilder. Flere studier er nødvendige.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres ikke for metodevurdering

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Mammografiseksjonen har vurdert dette, og finner det ikke aktuelt å arbeide med dette nå. Dersom dette skal benyttes i fremtiden bør det foregå i regi av mammografiprogrammet gjennom Kreftregisteret sin screening innen mammografi.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet / Krefthandlingsprogrammene:

Påvirker Nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft, oppdatert august 2018. Ser ikke behov for en hurtig metodevurdering. Det er uklart for oss hvilken nytte denne metoden har, og vi syntes derfor ikke det er riktig å prioritere å gjøre en metodevurdering.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

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

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

Contact information:

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

Sigmascreening B.V. (Company)

Name of proposal contact:

Monique van Lier

Telephone number:

+31205665388 / +31653848630

E-mail address:

monique.van.lier@sigmascreening.com

Date and locality:

11-12-2018, Amsterdam, The Netherlands

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Sensitive Sigma Paddle

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

The Sensitive Sigma Paddle is a compression paddle used for mammography. In mammography, a C-arm of the X-ray source and an X-ray detector is used to acquire mammograms. A plastic paddle is used for compression of the breast tissue during exposure to immobilize and flatten the breast to produce an optimal image and a minimal dose. The compression force is automatically measured in the C-arm of the mammography machine and is displayed, together with other parameters including the thickness of the breast tissue between the paddle and the detector cover.

The new Sensitive Sigma Paddle uses multiple sensors to enable optimal breast compression for every breast individually. To calculate the mean pressure — which is the basis of the new system —, the ratio of the force and the contact area with the breast is needed. Thus, a method is needed to measure the contact area in real time. The Sensitive Sigma Paddle system uses a capacitance-based method to measure the contact area, for which a conductive layer is needed in the paddle. This layer is transparent for light and X-rays. For this, an innovative plastic foil covered with a layer with very thin (~ 30 nanometers diameter) silver nanowires is used. This foil is fairly similar to those widely used in touch screens. The homogeneous foil (0.1- 0.2 mm) adds only approximately 4 – 8 % to the absorption and scattering of X-rays, already occurring from the approx. 2.5 mm thick paddle material. Repercussions on the image quality have been shown to be minimal.

The retrofittable paddle contains proprietary load cells and electronics to measure the force and the contact area. The ratio of the force and contact area is then automatically computed and visually presented on the rear of the paddle by LEDs, with each LED representing a mean pressure of 2 kilopascals (15 mmHg).

In practice, the operation of the system is carried out in a few simple steps:

- The mammography technologist positions the breast and starts the compression (Similar to the current standard of care);
- During compression, the real time pressure value is calculated automatically by the Sensitive Sigma Paddle system and visualized from the built-in LED ribbon of lights (This is in conventional paddles not available);
- At the start of the procedure, i.e., with no breast compression, only the first LED is lit;
- As the pressure increases, additional LED's will light up;
- When the target pressure of 75 mmHg is reached the sixth LED will light up;
- The target pressure is chosen as being the optimal compression for this particular breast in this position;



Picture of the Sensitive Sigma Paddle, when the target pressure (sixth LED) is reached.

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

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

In current SOC, a conventional plastic compression paddle, an accessory to every mammography system, is used to compress the breast tissue. The amount of compression in the current SOC is determined by the *force* as indicated on the mammography system, local guidelines and personal judgment of the radiographer. Current conventional mammography systems cannot determine the pressure creating a large variation in compression practice within and between institutes.

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

Details about any use of the technology:

- Clinical studies:
 - o de Groot, J. E., W. Branderhorst, C. A. Grimbergen, G. J. den Heeten and M. J. M. Broeders (2015). "Towards personalized compression in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization." Eur J Radiol **84**(3): 384-391.
 - o den Boer, D., L. A. J. Dam-Vervloet, M. F. Boomsma, E. de Boer, J. A. van Dalen and L. Poot (2018). "Clinical validation of a pressure-standardized compression mammography system." Eur J Radiol **105**: 251-254.
 - o de Groot, J. E., I. G. M. Hopman, M. G. J. T. B. van Lier, W. Branderhorst, C. A. Grimbergen and G. J. den Heeten (2017). "Pressure-standardised mammography does not affect visibility, contrast and sharpness of stable lesions." Eur J Radiol **86**: 289-295.
- The Sensitive Sigma Paddles are approved for use in the Belgian breast cancer screening program: (in Dutch) <https://www.zorg-en-gezondheid.be/overzicht-typetoelating-voor-toestellen-voor-digitale-beeldverwerking>
- The technology is used as SOC in 20 institutes in The Netherlands, Germany, Belgium, France and Sweden
- The technology is used within the Norwegian screening (under Medical Ethical Approval) by prof. Hofvind.

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

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

“What is it CE- marked as and for which indication?”

The paddles are intended to be used as routine tool in screening and in clinical mammography.

Class IIb

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked

☐

Procedure

☐

Screening

☒

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

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

N/A

6. Application of the technology:

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

The Sensitive Sigma Paddles paddles are used on a mammography system for (early) detection of breast cancer.

7. Responsibility for funding Yes No

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

“Description of responsibility for funding”

The Sensitive Sigma Paddle is commercially available

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

☐ ☒

N/A

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

☒ ☐

“Short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure.”

The Sensitive Sigma Paddles are used on currently available mammography systems with X-ray radiation. The introduction of a homogeneous foil (0.1- 0.2 mm) in the paddle tray adds only approximately 4 – 8 % to the absorption and scatter of X-rays, already occurring from the approx. 2.5 mm thick paddle material.

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

Field of Radiology within hospital care and the breast cancer screening program.

Affected area; clients of the national breast cancer screening program, patients with suspicion for a tumor, or follow-up after breast cancer.

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

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

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

The suggested main scope of the health technology assessment would be the use of the Sensitive Sigma Paddle within the Norwegian Screening. The objective should be a "physical and technical type testing" of the technology.

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

Physical and technical testing of new technologies for the use in screening programs is generally necessary due to the use of the technology on healthy women. Lack of standardization can lead to variability in compression. Under-compression can lead to blurred images, more retakes and a higher average glandular dose (AGD), while over-compression causes discomfort and unnecessary pain for the patient. Based on breast-size and tissue-stiffness, the Sensitive Sigma Paddle calculates the pressure to achieve an optimal compression range and allows for a highly reproducible procedure. A real-time pressure indicator provides women more control over the compression of their breasts and enhances interaction between the technologist and the patient about the progress of the compression procedure. This makes communication easier because the patient is more involved, making the examination less stressful, with overall better image quality, lower radiation dose, and a faster workflow.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

The technology is used in combination with mammography, a tool for early breast cancer detection.

Expected effect

It gives the possibility to improve further and standardize the mammographic procedure based on a more predictable and individualized compression of the breasts resulting in optimal image quality.

Better possibilities for quality control due to the reduction in compression variability within and between institutes, improving the efficacy of mammography.

Potential reduction of interval carcinomas (tumors that occur between two consecutive screening rounds) and, because of that, improved screening sensitivity.

Safety

There is no additional risk when compared to the current way of working (using a conventional compression paddle). This technology reduces risks of over- compression (too much compression causing pain and a potential reduction in screening performance) or under-compression (too low compression causing an increased radiation dose and image blurring due to motion).

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

Every woman in Norway between 50 and 69 years of age is invited for mammographic screening every two years. These are approximately 300.000 women every year for breast cancer screening only.

Consequences for resource use in the public health service

Current experiences with the Sigma technology are that the workflow will be easier, due to better communication between patient and technician, which is communicated via customer testimonials.

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

To our knowledge, there is no need for revision of existing guidelines or the preparation of new guidelines before the paddle can be used.

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

Current compression practice; substantial variation:

Norwegian screening:

1. Waade, G. G., A. Sanderud and S. Hofvind (2017). "Compression force and radiation dose in the Norwegian Breast Cancer Screening Program." Eur J Radiol **88**: 41-46.

Dutch and United States sites:

2. Branderhorst, W., J. E. de Groot, R. Highnam, A. Chan, M. Bohm-Velez, M. J. Broeders, G. J. den Heeten and C. A. Grimbergen (2015). "Mammographic compression--a need for mechanical standardization." Eur J Radiol **84**(4): 596-602.

Current compression practice; impact on screening performance:

Norwegian screening population:

3. Moshina, N., S. Sebuodegard and S. Hofvind (2017). "Is breast compression associated with breast cancer detection and other early performance measures in a population-based breast cancer screening program?" Breast Cancer Res Treat **163**(3): 605-613.

Dutch screening population:

4. Holland, K., I. Sechopoulos, R. M. Mann, G. J. den Heeten, C. H. van Gils and N. Karssemeijer (2017). "Influence of breast compression pressure on the performance of population-based mammography screening." Breast Cancer Res **19**(1): 126.

Current practice, observation studies:

5. de Groot, J. E., M. J. Broeders, W. Branderhorst, G. J. den Heeten and C. A. Grimbergen (2013). "A novel approach to mammographic breast compression: Improved standardization and reduced discomfort by controlling pressure instead of force." Med Phys **40**(8): 081901.
6. de Groot, J. E., M. J. Broeders, C. A. Grimbergen and G. J. den Heeten (2015). "Pain-preventing strategies in mammography: an observational study of simultaneously recorded pain and breast mechanics throughout the entire breast compression cycle." BMC Womens Health **15**(1): 26.
7. Feder, K. and J. H. Grunert (2017). "Is Individualizing Breast Compression during Mammography useful? - Investigations of pain indications during mammography relating to compression force and surface area of the compressed breast." Fortschr Röntgenstr **189**(1): 39-48.

Validation studies of the technology:

8. de Groot, J. E., W. Branderhorst, C. A. Grimbergen, G. J. den Heeten and M. J. M. Broeders (2015). "Towards personalized compression in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization." Eur J Radiol **84**(3): 384-391.
9. den Boer, D., L. A. J. Dam-Vervloet, M. F. Boomsma, E. de Boer, J. A. van Dalen and L. Poot (2018). "Clinical validation of a pressure-standardized compression mammography system." Eur J Radiol **105**: 251-254.
10. de Groot, J. E., I. G. M. Hopman, M. G. J. T. B. van Lier, W. Branderhorst, C. A. Grimbergen and G. J. den Heeten (2017). "Pressure-standardised mammography does not affect visibility, contrast and sharpness of stable lesions." Eur J Radiol **86**: 289-295.

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

Legal Manufacturer: Claymount Assemblies B.V. – A Varex Imaging Company –

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

CE- marking available

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

The Sensitive Sigma Paddle technology was used in the Norwegian Screening by prof. Solveig Hofvind (Head of section, Breast Cancer Screening Programme of the Cancer Registry of Norway) within a clinical study, approved by the local medical ethical committee, comparing the conventional paddle with the Sensitive Sigma Paddle.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Sigmascreening is patentholder of the Sensitive Sigma Paddle technology.

Trykksensitiv kompresjonsplate (Sensitive Sigma Paddle) under mammografi

Type metode	Utstyr; Diagnostikk
Område	Kreft; Radiologi og nukleærmedisin
Generisk navn	Trykksensitiv kompresjonsplate for mammografi
Produktnavn	Sensitive Sigma Paddle
Produsenter	Sigmascreening B.V. ; (Legal manufacturer: Claymount Assemblies B.V.)
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten
Stråling	Metoden brukes under mammografiundersøkelser.

Status for bruk og godkjenning

Metoden ble i følge produsentens hjemmesider CE-merket i 2015.

Vi har ikke funnet informasjon om godkjenning i USA.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er foreslått til vurdering i Nye metoder (se [ID2019_008](#)). Metoden omfatter en kompresjonsplate som benytter sensorer til å oppnå presis kompresjon tilpasset ulike brysttyper under mammografi. Mammografi er røntgenundersøkelse av brystene, og brukes som screeningundersøkelse for å finne brystkrefttilfeller i tidlig stadium i den hensikt å redusere dødeligheten av sykdommen. I følge forslagsstiller måler konvensjonelle plater som brukes i nåværende mammografisystemer ikke trykket når mammografi tas. Metoden er ment å bidra til bedre bilder, nedsatt behov for å gjenta undersøkelsen og mindre ubehag for kvinnene som blir undersøkt.

Metoden er tiltenkt deltakere i screening programmer for brystkreft, pasienter med mistanke om brystkreft, og ved oppfølging av brystkreft pasienter (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft fram til 75 års alder er 8.6 %. I 2016 var det 3371 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Den aldersstandardisert insidens har økt fra 60.6 per 100 000 i perioden 1956–1960 til 125,1 i 2016. Kun 5.1 % av nye tilfeller inntraff hos kvinner under 40 år i årene 2009–2016. Brystkreft utgjør 34 % av all kreft hos kvinner i alderen 25–49 år. Det anbefales at alle norske kvinner i alderen 50–69 år bør gjennomgå 2-plans mammografi av hvert bryst hvert 2. år i regi av Mammografiprogrammet. Omlag 300 000 kvinner i alderen 50-69 år deltar i programmet hvert år (2,3).

Dagens behandling

Konvensjonell mammografi undersøkelse uten trykksensorer i trykkplaten (3,4).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Ingen relevante funnet

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har funnet en systematisk oversikt fra 2008 om tiltak for å redusere smerte under mammografi (1). Oversikten omfatter ikke metoden, men oversikten gir en innføring i problemstillingen og en oversikt over mulige sammenligninger.

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Kliniske studier

I forslaget (1) er flere referanser gitt til litteratur som beskriver omfanget av problemet og behovet for rett kompresjon. Litteraturen det henvises til omfatter en norsk studie (3). Forslagstiller trekker frem tre studier som valideringsstudier av teknologien. Den av oss antatt viktigste studien er en studie der deltagere ble randomisert til fire protokoller (se tabellen under), hvorav den ene protokollen benyttet konstant trykk under kompresjon tilsvarende det metoden benytter. Vi har ikke funnet studier som direkte omtaler å ha brukt det CE merkede utstyret.

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer	Tidsperspektiv resultater
N=433 breast screening participants Netherlands (randomised 3:1)	tolerance limited 14 daN targeted force (3 different protocols)	10 kPa (75mmHg) pressure standardized compression protocol	Pain experience score on an 11-point numerical rating scale	-Ikke funnet i internasjonale studieregistre	Ferdigstilt, publiserte data foreligger (5)

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metoden er ment å bidra til bedre bilder, nedsatt behov for å gjenta undersøkelsen og mindre ubehag for kvinnene som blir undersøkt.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden er ment gi mindre stråling dersom behovet for å gjenta undersøkelsen reduseres. Metoden er ment å gi nedsatt ubehag
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Bruk av mini-metodevurdering kan være aktuelt
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden inngår i nasjonale screening-program. Vi har ikke funnet nasjonale anbefalinger i forhold til kompresjonsprotokoller under mammografi.
Hurtig metodevurdering	☐	Metoden har en kommersiell produsent. Hurtig metodevurdering kan være aktuelt.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Grunnet type utfallsmål vil et enklere format som f.eks mini-metodevurdering kunne være tilstrekkelig.

Hovedkilder til informasjon

1. Trykksensitiv kompresjonsplate (Sensitive Sigma Paddle) Forslag Nye metoder (ID2019_008). Hentet 7.februar 2019 fra <https://nyemetoder.no/metoder/trykksensitiv-kompresjonsplate-sensitive-sigma-paddle>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. (08. august 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS- 2736). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 11.februar 2019, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft>
3. Mammografiprogrammet, Kreftforeningen Hentet 11.februar.2019 fra <https://www.kreftregisteret.no/screening/Mammografiprogrammet/>
4. Moshina, N., S. Sebuodegard and S. Hofvind (2017). "Is breast compression associated with breast cancer detection and other early performance measures in a population-based breast cancer screening program?" Breast Cancer Res Treat 163(3): 605-613.
5. Miller D, et al. (2008). [Interventions for relieving the pain and discomfort of screening mammography](#). Cochrane Database Syst Rev. (1), CD002942
6. de Groot, J. E., W. Branderhorst, C. A. Grimbergen, G. J. den Heeten and M. J. M. Broeders (2015). "Towards personalized compression in mammography: a comparison study between pressure- and force-standardization." Eur J Radiol 84(3): 384-391.

Første varsel	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_008

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft, oppdatert august 2018
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft>

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☒

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

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Det er uklart for oss hvilken nytte denne metoden har, og vi synes derfor ikke det er riktig å prioritere å gjøre en metodevurdering.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 21-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_009_Sortering (trriage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS) (Forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller er produsent.
- Immunhistokjemisk påvisning av proliferasjonsmarkøren Ki-67 og tumorsuppressorproteinet p16 i celleprøver fra livmorhalsen. Ved å se en enkelt celle med samtidig rød kjerne og brunt cytoplasma, gir dette beskjed om en deregulering av cellen, og vitner om en onkogen transformasjon. De tydelige fargene forenkler identifisering av risikopasienter som skal videre til kolposkopi/biopsi.
- Instrumentet som benyttes til denne dobbeltfargingen er allerede i bruk for andre Immunhistokjemiske metoder på norske patologiske laboratorier i dag.
- Prøvematerialet er det samme som benyttes til HPV-testing og dagens cytologiske prøver benyttet i livmorhalsprogrammet.
- Metoden går ut på å benytte en bedre triage test, og derav kunne redusere antall kvinner som blir henvist videre, samt ha lengre intervall for oppfølgingsprøve.
- Foreslår her en test som kan skille mellom en transforming og en non-transforming HPV infeksjon.
- Norge skal over på nasjonal livmorhalskreftscreening med HPV DNA som primærttest per 1. januar 2022. På det tidspunktet kunne det være bra å ha en bedre triage test på plass til den nye nasjonale algoritmen.
- Metoden er tatt i bruk i flere andre land, og i både Spania og Portugal er den også med som alternativ i guidelines for triagering av HPV positive kvinner.

Egnetthetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (Hele vurderingen vedlagt):

- Metoden er CE-merket som test for oppfølging (sortering/triage) av kvinner som har testet positivt for HPV-DNA og som en frittstående cytologisk test.
- FHI har ikke identifisert andre produkter av tester med MT for de samme markørene, men kan ikke utelukke at det foreligger.
- Foreligger minst to publiserte systematiske oversikter om metoden og et pågående prosjekt.
- FHI har ikke identifisert nyere metodevurderinger om livmorhalscreening hvor testen inngår, men kan ikke utelukke at det finnes.
- Identifisert fem aktuelle kliniske studier, hvorav det foreligger resultater fra tre av studiene.
- FHI vurderer at metoden er aktuell for hurtig metodevurdering. Dersom det er ønskelig å sammenlikne ulike tester og screeningstrategier er også fullstendig metodevurdering aktuelt.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglig innspill om at dette er en metode som ikke skal vurderes av sykehusene, men løftes inn i Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet for råd og vurdering. Styringsgruppen har ansvar for livmorhalscreening og valg av tester i Norge.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Komponenten av denne test (P16 og Ki67) brukes i histologi for å differensiere mellom høy- og lavgradig (særlig P16). Patologer er også meget vant til vurdering av disse. Mener dette er meget god metode. Det er andre metoder som kanskje er litt bedre (mer spesifikk og sensitiv) særlig DNA metylering markører, men de er mer kompliserte og kostbare molekylære tester. CINtec PLUS kan kjøres på de fleste patologi lab som vanlig immuno. så lenge de har Benchmark immunomaskin fra Roche.

Dog følgende usikkerhet:

- I alle immunohistokjemi sammenlikner vi fargerresultat med morfologi av vanlig fargede snitt. Det å kjøre **kun** CINtec Plus uten vanlig cytologi slide på de HPV positive prøvene er litt uvanlig. Immunohistokjemi kan svikte med både falsk positiv og negativ (som alle tester, selv om dette sjelden har konsekvenser ved bruk av kontroll). Det å ikke ha vanlig glass i tillegg kan øke risikoen for falsk positiv/negative test.
- Som publisert i JAMA at det er trygt å sende de HPV+ og CINtec PLUS negative til ny kontroll om 3 år, og dette reduserer antall kolposkopi og biopsi (med tilsvarende gynekologer og patologer overload). Vi er ikke uenig i dette, men det er fortsatt litt usikkerhet. Det pågår en studie i Norge om dette.

Mener denne testen bør godkjennes som triage valg (for noen pasienter, e.g. å unngå histologi for unge med abort eller ved svangerskap), men at dette kombineres med morfologien (i hvert fall begynnelsen) og at anbefaling til en ny kontroll (3 år) ved negativ test bør vurderes mer. Når vi få bruke testen blir man sikker mer sikker på den. En meget god test ellers.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Akseptert metodikk for triage må være nasjonalt bestemt. Det er ikke tilstrekkelig evidens for å erstatte cytologi med CIN-tec+.

CIN-tec+ er en metode i cytologi/histologi som har vært på markedet i mange år, og således er vel kjent i patologimiljøet (i hvert fall blant dem som diagnostiserer cervixcytologi). Immunmarkør p16 brukes for øvrig rutinemessig i vurdering av portiobiopsier, når usikker morfologi krever avklaring ift dysplasi. Er tilhenger av CIN-tec+ som en metode et cervixcytologisk laboratorium kan ha i sin portefølje, når en prøve krever ekstra avklaring. Mener imidlertid at det ikke er veien å gå å erstatte helt cytologi med CIN-tec+. Cytologi er så innarbeidet i laboratorienes metoder, og har utsagnskraft på flere områder. Det refereres til ett studium (Clarke et al) som viser noe bedre effekt enn cytologi som triage test i primær hpv screening, men det vil kreve flere studier for å bekrefte dette. Metoden må også sammenlignes evt. med andre teknologier som kan være aktuelle (metyleringsgrad, hpv subtyping, HPV-mRNA test osv).

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres ikke

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet / Krefthandlingsprogrammene:

Påvirker handlingsprogrammet for gynekologisk kreft. Siste utgave publisert i 2016.

Ser behov for en hurtig metodevurdering. CINtec PLUS er en immuncytokjemisk test som påvirker cellulære proteiner som er oppregulert ved ukontrollert celleproliferasjon i cytologi preparater.

Metoden benyttes ikke i dagens screeningprogram mot livmorhalskreft. Metoden kan godt vurderes for å få kunnskap om den eventuelle nytten av denne type tester i Livmorhalsprogrammet.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Roche Diagnostics Norge

Navn på kontaktperson:

Tove Ofstad

Telefonnummer:

+47-91339331

E-postadresse:

tove.ofstad@roche.com

Dato og sted:

Oslo 14.12.2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Bedre triage av HPV DNA positive primærprøver i livmorhalsprogrammet, for å redusere unødvendig kolposkopi/biopsi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er en dobbelfarging av cytologisk materiale, Ki-67 og p16, immunhistokjemisk metode, (CINtec PLUS). Ved å se en enkelt celle med samtidig rød kjerne og brunt cytoplasma, gir dette beskjed om en deregulering av cellen, og vitner om en onkogen transformasjon. De tydelige fargene forenkler identifisering av risikopasienter som skal videre til kolposkopi/biopsi. Instrumenter som benyttes til denne dobbelfargingen er allerede i bruk for andre Immunhistokjemiske metoder på norske patologiske laboratorier i dag.

Dette er også en cytologisk test, hvor prøvematerialet er den samme væskebaserte prøven, som benyttes til HPV DNA testen. Akkurat på samme måte som PAP cytologi gjøres i dag.

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

HPV DNA test blir, per 2022, innført som primær-test i livmorhalsscreeningsprogrammet for alle kvinner over 34 år. HPV DNA test er en mer sensitiv test enn PAP cytologi som tidligere brukt som primær-test. Dette vil medfører at man finner flere som potensielt vil ha behov for oppfølging.

Implementeringspiloten som ble gjort i Norge de siste 3-4 årene viser nettopp dette at ved en økt sensitivitet, finner man flere som igjen blir henvist til kolposkopi/biopsi. Økning av antall kolposkopier/biopsier, har gitt en økt arbeidsbelastning samt økte kostander for helsetjenesten.

Dette forslaget går ut på å benytte en bedre triage test, og derav kunne redusere antall kvinner som blir henvist videre, samt ha lengre intervall for oppfølgingsprøve. Her foreslår vi en test som kan skille mellom en transforming og en non-transforming HPV infeksjon. Er det en HPV DNA positiv kvinne med negativ CINtecPLUS, viser en ny publikasjon av Clarke i JAMA fra oktober 2018, at det kan være trygt å sende disse tilbake til screeningsprogrammet med intervall på 3 år.

In healthy cells, expression of p16 and Ki-67 is mutually exclusive

CINtec® PLUS	CINtec® PLUS	CINtec® PLUS	Pap Cytology
Negative	Negative	Disease	Subjective
p16 expression	Ki-67 expression	Simultaneous p16 and Ki-67 expression	No biomarkers
Leads to cell cycle arrest in normal cells	Indicates cell cycle progression and cellular proliferation	Indicates cellular oncogenic transformation	Relies on subjective interpretation of morphology only

- | 4. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode | ☒ | ☐ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☐ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☐ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☒ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☒ | ☐ |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☐ |
| Er metoden relevant for utfasing? | ☒ | ☐ |

Denne testen kan erstatte PAP cytologi som triage for HPV DNA positive kvinner. Denne har lik sensitivitet som HPV DNA, og lik spesifisitet som PAP cytologi.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

The CINtec® PLUS Kit is an immunocytochemistry assay for the simultaneous qualitative detection of the p16INK4a and Ki-67 proteins in cervical cytology preparations. It is intended to be used as an aid in the identification of women with high-grade cervical intraepithelial lesions in a screening population, and in the sub-groups of patients with a Pap cytology result of ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) or LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), or in patients with positive high-risk HPV test results.

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐
- Prosedyre ☐
- Screening ☒
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

Roche Diagnostics

6. Metodens bruksområde:

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

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

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

☐ ☒

Metoden er tatt i bruk i flere andre land, og i både Spania og Portugal er den også med som alternativ i guidelines for triagering av HPV positive kvinner

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

☐ ☒

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

Dette gjelder livmorhals programmet, hvor alle kvinner mellom 34 år og 69 år er med i screeningsprogrammet.

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

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

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

Redusere unødvendige kolposkopier/biopsier og samtidig være trygt og ikke økte kostander i helsetjeneste perspektivet

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

Det er en utfordring med økt antall kolposkopier/biopsier. Dette kan reduseres ved å benytte en bedre triage test for HPV DNA positive kvinner. Vårt forslag er CINtec PLUS i stedet for PAP cytologi. Det finnes andre biomarkører som også evt kunne vært vurdert.

Dette er en forbedring av screeningsprogrammet for livmorhalskreft, må derfor må nasjonalt nivå.

Det er tidligere gjort en budsjett konsekvens analyse av Norges populasjon, og ved innføring av en slik test vil det i helsetjenesteperspektivet være 4-6% lavere enn dagens kostnader. Og i denne modellen ble det benytte 2 års oppfølgingstid av HPV DNA med negativ PAP cytologi. Nå er det data som viser 3 års oppfølgingstid, noe som senker kostandene ytterligere.

CINtec PLUS testen er aktuell uansett hvilken leverandør av HPV test som benyttes som primærscreenings test.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Livmorhalskreft screening

Forventet effekt

Redusere henvisning til kolposkopi/biopsi for kvinner med en forbigående HPV infeksjon

Sikkerhet

Clarke et al, JAMA Oncol. doi:[10.1001/jamaoncol.2018.4270](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

For livmorhalsscreeningsprogrammet for kvinner mellom 34-69 år, er det per pilotstedene rapport at det er en forekomst på 6,5% HPV positive. Nasjonalt vil det være ca 280 000 kvinner som går igjennom 5 års screeningsprogram, hvor 6,5% kan testes med CINtecPLUS : 18.200 per år. Dette er totalt, men hvis man ikke triagerer genotype 16/18, sender disse direkte til kolposkopi/biopsi, vil antallet som benytter CINtecPLUS som triage være mindre.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Endrer fra dagens PAP cytologi over til CINtec PLUS cytologi. På sikt samme ressurs, men i en overgangsperiode vil noen ønske å gjøre både og.

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

Norge skal over på nasjonal livmorhalskreft screening med HPV DNA som primærtest per 1.jan 2022. På det tidspunktet kunne det være bra å ha en bedre triage test på plass til den nye nasjonale algoritmen.

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

- Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(20):1550-1557. DOI: [10.1093/jnci/djt235](https://doi.org/10.1093/jnci/djt235)
- K.U. Petry et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 212 (2017) 132–139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.029>
- Clarke et al, JAMA Oncol. doi:[10.1001/jamaoncol.2018.4270](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270)
- Wright_Gynecol Oncol 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.031>
- Tjalma BIM, EJOG 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.010>
-

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

Roche Diagnostics Norge

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

Er CE IVD merket

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

Det er behov for bedre triage test. Vi leverer en løsning, og andre leverandører kan evt ha andre alternativer. Om det er riktig å gjøre en singel teknologi eller flere teknologier er et spørsmål.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er ansatt hos Roche Diagnostics Norge

Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver i livmorhalsprogrammet ved immunhistokjemisk farging av cellemateriale for markørene Ki-67 og p16 (CINtec PLUS)

Type metode	Utstyr / Diagnostikk
Område	Gynekologi og fødsel; Infeksjon; Kreft
Generisk navn	Immunohistokjemisk dobbelfarging for påvisning av Ki-67 og p16
Produktnavn	CINtec PLUS Cytology
Produsenter	Roche Diagnostics Norge
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er CE merket som test for oppfølging (sortering/triage) av kvinner som har testet positivt for HPV-DNA både og som en frittstående cytologisk test (1,2). Metoden er foreløpig ikke tilgjengelig i USA (2). Vi har ikke identifisert andre produsenter av tester med markedsføringstillatelse for de samme markørene, men kan ikke utelukke at det foreligger.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er foreslått til vurdering i Nye metoder (se [ID2019_009](#)). Forslaget (1) omfatter bruk av testen til oppfølging av kvinner som har testet positivt for HPV DNA som ledd i livmorhalsprogrammet (sortering/triage) (1,2). Metoden er en immunohistokjemisk påvisning av proliferasjonsmarkøren Ki-67 og tumorsuppressorproteinet p16 i celleprøver (cytologisk materiale) fra livmorhalsen. Under normale fysiologiske forhold vil ikke Ki67 og p16 uttrykkes samtidig. Overuttrykk av både Ki-67 og p16 er en indikasjon på deregulering av cellesykluskontrollmekanismen og et tegn på onkogen transformasjon av cellene. Metoden er ment å erstatte konvensjonell cytologi eller HPV –sekundærtest som oppfølging ved positiv HPV –DNA primærtest. I forhold konvensjonell cytologi, er selve analysen automatiserbar. Metoden er ment å gi lik sensitivitet som HPV-DNA test og lik spesifisitet som konvensjonell cytologi knyttet til identifisering av HPV DNA positive pasienter med behov for videre oppfølging i form av kolposkopi og biopsi.

Analyseplattformen som benyttes til dobbelfarging av Ki67/p16 er i følge produsent allerede i bruk for andre immunhistokjemiske metoder på norske patologiske laboratorier. Prøvematerialet er det samme som benyttes til HPV testing og dagens cytologiske prøver benyttet i livmorhalsprogrammet.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HPV-infeksjon er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen i verden. HPV-infeksjon kan via en rekke celleforandringer føre til kreft og er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig, årsak til utvikling av livmorhalskreft. Det er hittil identifisert om lag 200 ulike genotyper av HPV og om lag 40 av disse smitter ved seksuell kontakt og infiserer slimhinner. HPV-infeksjon er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen både hos kvinner og menn. De ulike HPV-typene som infiserer slimhinner klassifiseres i såkalte høyrisiko- og lavrisiko HPV-typer. Høyrisiko HPV-typer kan forårsake kreft. Lavrisiko HPV-typer er assosiert med vorter (papillomer), kjønnsvorter (kondylomer) og lavgradige celleforandringer som går over av seg selv. Celleforandringer i livmorhalsen, «cervical intraepithelial neoplasia» (CIN) graderes etter alvorlighet (CIN 1,2 og 3). CIN2-3 regnes som alvorlige forstadier til kreft. På verdensbasis er livmorhalskreft årsak til mer enn 250 000 dødsfall årlig. I Norge får hvert år rundt 300 kvinner livmorhalskreft og rundt 70 kvinner dør årlig av denne sykdommen (3).

Dagens screeningsstrategi

I Norge har cytologiske undersøkelser av celleprøver utgjort primærscreenings testen for livmorhalskreft. Årlig tas rundt 430 000 celleprøver. Hvert år får i underkant av 30 000 norske kvinner påvist celleforandringer som krever tilleggundersøkelser og om lag 3000 kvinner henvises videre for operasjon på grunn av alvorlige forstadier (3). Innenfor rammene av det nasjonale livmorhalsprogrammet ble et prøveprosjekt med HPV-testing som en del av primærscreeningen startet opp i fire fylker i 2015. Fra og med 1.1.2018 og innen 31.12.2021 skal Livmorhalsprogrammet endres ved at HPV- test skal benyttes i primærscreening til alle kvinner i alderen 34-69 år. Innføringen av HPV-test i primærscreening gjennomføres randomisert og kontrollert slik at ikke alle kvinner i denne aldersgruppen går over til den nye metoden samtidig. Dette vil si at HPV-test også vil bli benyttet i sekundærscreening for enkelte kvinner i alderen 34-69 fram til år 2022. Målet er at alle kvinner i alderen 34-69 år i 2020 vil være over på HPV-test i primærscreening. Kvinner i alderen 25-34 år fortsetter med dagens cytologibasert 3 årlige screeningprogram (4).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger –norske

Vi har ikke identifisert norske metodevurderinger om endring av dagens screeningsstrategi eller triage i screening.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst to publiserte systematiske oversikter om metoden (4,5) og et pågående prosjekt (6). Spørsmålene i disse er knyttet til diagnostisk nøyaktighet for neoplasier (CIN2 og 3). Vi har ikke identifisert nyere metodevurderinger (HTA-rapporter) om livmorhalscreening hvor testen inngår, men kan ikke utelukke at det finnes.

Metodevarsler

Ingen relevante identifisert.

Kliniske studier

De antatt viktigste studien(e) for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
N= 27349 women 18 years or older attending routine cervical cancer screening (five European countries).	Pap cytology, p16/Ki-67 immunostaining, and HPV testing were performed on all women	-	Sensitivity and specificity	PALMS DRKS00000408	Avsluttet Publiserte data foreligger
N=121000 25-69 years RCT, parallel assignment (Australia)	Molecular testing for HPV	Liquid based cytology with dual stained cytology with p16/Ki67	Cumulative value og CIN3+, 5 years of follow-up	COMPASS NCT02328872 ACTRN12613001207 707 Controlled Trial of Primary HPV Testing for Cervical Screening in Australia	Start Januar 2015 End December 2023 Publiserte data foreligger
N=100000 Prospective observational study (Mexico)	HPV16/18 genotyping, Cobas® 4800 HPV test, HPV16/18/45 genotyping, BD Onclarity™ HPV Assay, OncoE6 Cervical Test, Liquid based cytology with Papanicolaou stain and p16INK4a/ Ki-67 immunostain	--	Histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) [Time Frame: 36 months]	FRIDA NCT02510027 Triage strategies in cervical cancer prevention	Start August 2013 End December 2017 Publiserte data foreligger
N=9800 Single group assignment Prospective observational study (England)	CINtecPLUS	--	1. Risk of high- grade disease 2. Risk of low- grade disease	CintecPLUS NCT03721484	Start Januar 2019. Completion December 2021
Observational N=50000 30-64 years	Cohort consist of women attending screening	Other: HPV screening	CIN3+ including CIN2+ for p16	NCT01881659 (ESTAMPA) Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus Testing	Recruiting Start June 2013 End December 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt spesifisitet og sensitivitet, dvs en bedre identifikasjon av kvinner med behov for oppfølging etter en positiv HPV test.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige risiko er knyttet til spesifisitet (falske negative prøver)
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metodens mulige nytte er lavere kostnader knyttet til enklere analyser og færre oppfølginger
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden påvirker innføring av ny screeningsstrategi i livmorhalsprogrammet
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	

Annet ☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| Mini-metodevurdering | ☐ | |
| Vurdering på Nasjonalt nivå | ☒ | Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
Metoden inngår i nasjonale screening-program |
| Hurtig metodevurdering | ☒ | |
| Fullstendig metodevurdering | ☐ | Dersom det er ønskelig å sammenligne ulike tester og screeningsstrategier
er også fullstendig metodevurdering aktuelt |
| Annet | ☐ | |

Hovedkilder til informasjon

1. Forslag Nye metoder ID2019_009 Hentet 07.2.2019 fra
[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_009_Bedre%20sortering%20av%20HPV%20DNA%20positive%20primærprøver%20i%20livmorhalsprogrammet\(CINtec%20PLUS\)\(Forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_009_Bedre%20sortering%20av%20HPV%20DNA%20positive%20primærprøver%20i%20livmorhalsprogrammet(CINtec%20PLUS)(Forslag).pdf)
2. Roche Diagnostics CINtec® PLUS Cytology Hentet 07.02.2019 fra
<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/cintec-plus.html>
3. Humant papillomavirus (HPV), genitale infeksjoner - veileder for helsepersonell. (2017). I: Smittevernveilederen. Oslo: Folkehelseinstituttet. Hentet 04. januar 2019, fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/humant-papillomavirus-hpv-genitale/>
4. Screening for livmorhalskreft, Helsedirektoratet (2018) Hentet 07.februar fra <https://helsedirektoratet.no/kreft/screening-for-kreft#screening-for-livmorhalskreft>
5. Sun M, et al. (2018). [Meta-analysis on the performance of p16/Ki-67 dual immunostaining in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasm](#). *J Cancer Res Ther.* 14(Supplement), S587-S593. (8 studies included. In all enrolled studies, p16/Ki-67 dual staining of cervical cytology slides was performed using the CINtec® Plus Kit (Roche MTM Laboratories) according to the manufacturer's instructions. Meta-analysis on the performance of p16/Ki-67 dual immunostaining in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasm)
6. Tjalma WAA. (2017). [Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review](#). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 210, 275-280. (15 studier inkludert).
7. Fonseca-Moutinho J, et al. (2016). *Dual-staining cytology Cintec-Plus as primary cervical cancer screening method: systematic review and meta-analysis*. York, UK: PROSPERO International prospective register of systematic reviews. Hentet 04. januar 2019, fra http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016048303

Første varsel	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_009

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogrammet for gynekologisk kreft. Siste utgave publisert i 2016

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Trude Andreassen
E-post: tan@helsedir.no
Tlf.: 99265740

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

CINtec PLUS er en immuncytokjemisk test som påvirker cellulære proteiner som er oppregulert ved ukontrollert celleproliferasjon i cytologi preparater. Metoden benyttes ikke i dagens screeningprogram mot livmorhalskreft. Metoden kan godt vurderes for å få kunnskap om den eventuelle nytten av denne type tester i Livmorhalsprogrammet.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 22-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_010_ Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom. Revurdering (forslagsskjema)

Kort om metoden fra forlagsskjemaet:

- Forslagsstiller: Merck og Pfizer
- Avelumab er indisert som monoterapi hos voksne med metastatisk merkelcellekarsinom (mMCC), dvs. ingen avgrensning på behandlingslinjene.
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- I den første metodevurderingen mottok SLV dokumentasjonen som dekket hele indikasjonen [ID2017_057](#) (link).
- SLV anbefalte forslagsstillerne å innsnevre pasientgrunnlaget til kun 2. linje behandling av mMCC. Kravene til oppdatert dokumentasjon ble presisert og akseptert av forslagsstillere.
- Per i dag finnes det ikke nasjonale faglige retningslinjer for MCC. Dagens behandling består av kjemoterapi.
- Ønsker en vurdering av hvorvidt Avelumab representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av mMMC sammenlignet med kjemoterapi.
- Estimert pasientpopulasjon i Norge: ca. 8 personer.
- Estimert budsjettkonsekvens: ca. 9 mill NOK i merutgifter i det 5. året.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Per dag i dag finnes det ingen kurativ behandling for mMMC. Trippelbehandlingen av syklofosamid, epirubisin og vinkristin er ansett som 2. linjebehandling i norsk klinisk praksis.
- Legemiddelkostnad: se vedlagt egnethetsvurdering
- Leveranse av oppdatert dokumentasjon er estimert til mars 2019.
- I tillegg til eksisterende dokumentasjon, skal det leveres inn: oppdatert litteratursøk, justering av parametriseringsfunksjon i den helseøkonomiske modellen, samt en tilleggsanalyse som viser en justert sammenligning mellom behandlingsarmene (også sendt til NICE).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering:

Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Inge faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering:

Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nytt handlingsprogram for hode-halskreft. (Ikke publisert. Sendes ut på høring februar/mars 2019).

Nåværende handlingsprogram for nevroendokrine svulster utgår kun fra fordøyelsessystemet, og omfattes ikke per i dag.

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017. Forslag påvirker ikke plassering av finansieringsansvar.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
 Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Merck AB, som i forbindelse med dette legemidlet har inngått et samarbeid med Pfizer

Navn på kontaktperson:

Helen Løwig (Merck) og Jens Torup Østby (Pfizer)

Telefonnummer:

Helen Løwig, 909 28 910
 Jens Torup Østby, 971 29 378

E-postadresse:

Helen.lowig@merckgroup.com
 Jens.TorupOstby@pfizer.com

Dato og sted:

Oslo, 16. januar 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Bavencio i behandling av metastatisk merkelcellecarcinom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Refusjon av 2. linjebehandling med Bavencio ved metastatisk merkelcellekarsinom.

Basert på tilbakemelding fra Legemiddelverket ønsker vi å supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse (også sendt til NICE) slik at Bavencio kan vurderes som 2. linjebehandling for mMCC. Analysen vurderes av SLV å være mer i tråd med deres retningslinjer for dokumentasjon til metodevurderinger. Ved forrige metodevurdering ble det søkt om godkjenning for både 1. og 2. linjebehandling, samt gjort en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens tilleggsanalysen nå vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille Legemiddelverket sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien. I tillegg skal det sendes inn et oppdatert litteratursøk som skal bidra til en mer presis fremvisning av tilgjengelig publisert dokumentasjon for kjemoterapi som komparator.

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

For metastatisk MCC (mMCC), som Bavencio er indisert for, finnes det ingen etablerte kurative behandlinger, og det finnes heller ingen etablerte retningslinjer. Varierende kjemoterapautiske behandlingsregimer ment for småcellet lungekreft (SCLC), som er ansett som en nevroendokrin krefttype, er blitt evaluert og inkluderer i varierende grad cisplatin, carboplatin og etoposid. Disse regimene har gjerne en høy responsrate (opptil 75%) og kort varighet. I tillegg til høy toksisitet for eldre pasienter. I NCCN (2016) blir det fremhevet at det ikke finnes tilstrekkelig data som kan vise at kjemoterapeutiske behandlingsregimer forbedrer tilbakefalls- og overlevelsessjansen for MCC-pasienter med fjerntliggende metastaser. Trippelbehandlingen cyclophosphamide, epirubicin og vincristin, ofte referert til som ECO, er ansett som andrelinjebehandling (2L) i Norge, og pasienter som har progrediert på 1L blir satt på dette behandlingsregimet.

For pasienter med mMCC representerer Bavencio et nytt terapeutisk behandlingsalternativ, som kan vise til god responsvarighet (OS = 36,1% og PFS = 26%, se utfyllende tekst under punkt 14), med få alvorlige bivirkninger. Delvis- (partial) eller komplett respons ble oppnådd hos rundt 1/3 av pasientene, ved at Bavencio reduserte størrelsen på tumor.

4. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☒	☐
Er metoden tatt i bruk?	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

☐

*Hvis metoden er CE-merket:

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

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

Godkjent indikasjon: Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Denne metodevurderingen gjelder kun 2. linjebehandling.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Dersom Beslutningsforum godkjenner metoden, vil spesialisthelsetjenesten få finansieringsansvaret når Bavencio benyttes i 2. linjebehandling av mMCC.

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

Ja Nei
☐ ☒

Se punkt 14.

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

Ja Nei
☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Merkelcellekarsinom er en sjelden, aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. MCC blir ansett som en sjelden sykdom med en årlig estimert insidens i Europa på 0.2 – 0.4 per 100 000. Median alder ved diagnostisering er omtrent 75 år, og det er estimert at ved diagnostisering har mellom 5%-12% av pasientpopulasjonen metastatisk sykdom (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85). Når det blir tatt prøver og diagnose for MCC er stilt, blir pasienter i Norge henvist til spesialist (onkolog). Det er ikke antatt at innføringen av Bavencio vil føre til merkbare endringer i infrastruktur, ettersom dette er et injiserende legemiddel i likhet med den vanligste behandlingsmetoden for kjemoterapi.

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

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

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

Hovedproblemstillingen for metodevurderingen bør være følgende: «Er bavencio å anse som kostnadseffektiv monoterapi til 2. linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom hos voksne, gitt sykdommens absolutte prognosetap?» Se punkt 10 for beskrivelse av pasientpopulasjonen. Komparator vil, som beskrevet under tidligere punkter, være kjemoterapi.

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

Merkelcellekarsinom er en sjelden, og aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. Prognosene for mMCC er fortsatt veldig dårlig, og det er registrert en fem års overlevelse på 0- 18% (Schadendorf D, et al. Eur J Cancer. 2017; 71:53-69). I Norge utgjør pasientpopulasjonen (mMCC) omtrent 8 personer, og behandlingspraksisen er basert på forskjellige kjemoterapiregimer. Disse kjemoterapiregimene har gjerne en høy responsrate og kort varighet, i tillegg til en høy toksitet for eldre pasienter. Utover kjemoterapi finnes det ingen godkjente, alternative legemidler.

Responsraten til Bavencio er vist hos ca 33% av pasientene, og varigheten av respons er svært viktig hos disse pasientene, da responsen vist ved behandling av kjemoterapi er kortvarig. Sikkerheten ved bruk av Bavencio er vurdert å være akseptabel og bivirkninger kan håndteres.

EMA (European Medicines Agency) har vurdert at fordelene med Bavenciobehandling er større enn ulempene, og anbefalte derfor at Bavencio ble godkjent for bruk i Europa.

Totalt fem norske pasienter diagnostisert med mMCC har blitt behandlet med Bavencio de siste to årene, i Norge. Før norsk MT ble gitt fikk pasienter mulighet til å motta behandling gratis gjennom et globalt «Extended Access» program. Etter norsk MT donerte Merck/Pfizer legemiddelet til pasienter i påvente av avgjøresle i Beslutningsforum. Tre av pasientene responderte på behandlingen, der en av disse hadde vedvarende respons i ca 18 måneder. 2 pasienter står fortsatt i behandling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MCC er en sjelden og aggressiv type hudkreft, hvor prognosen for pasienten er avhengig av stadiet på kreften og lokasjon, i tillegg til pasientens alder og generell helsetilstand. For personer diagnostisert med fase IV, metastatisk sykdom er det observert fem års overlevelse på opptil 18% MCC (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85).

Forventet effekt

I hovedstudien som ligger til grunn for søknaden viste 33% av 88 pasienter med mMCC, som tidligere hadde mottatt kjemoterapi, komplett- eller delvis respons på behandlingen med Bavencio.

Hos majoriteten av pasientene var responsen vedvarende (durable). De nyeste data (≥ 2 års oppfølging) viste at responsen var pågående hos alle pasientene ved analysetidspunktet (estimert 67% DOR ≥ 2 -års (95% CI: 46-81). Progresjonsfri overlevelse (PFS) og økt overlevelse (OS) kan indikere langsiktige fordeler ved behandling med Bavencio (1-års PFS rate = 29%, 2-års PFS rate = 26%; 1-års OS rate = 50%, 2-års OS rate = 36%). (Nghiem P, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(Suppl 15): Abstract 9507. Data cutoff: 26. september 2017).

Sikkerhet

Sikkerheten til Bavencio ble evaluert hos 1 738 pasienter fra studie JAVELIN Merkel 200, og en fase I-studie (EMR100070-001). I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene fatigue (32,4 %), kvalme (25,1 %), diaré (18,9 %), nedsatt appetitt (18,4 %), forstoppelse (18,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (17,1 %), vekttap (16,6 %) og oppkast (16,2 %) (SPC, 2017). Ingen dødsfall relatert til behandling med Bavencio ble observert.

Det ble opprettet et globalt "Expanded Access program" (EAP) NCT03089658, for pasienter med mMCC stadie IV, og sykdomsprogresjon (PD) under eller etter kjemoterapi, eller at de ikke var passende kandidater for kliniske studier eller kjemoterapi. Fortsettelse av Bavenciobehandling ble akseptert for pasienter som hadde en komplett respons (CP), delvis respons (PR), stabil sykdom (SD), eller annen klinisk relevant forbedring, vurdert av behandlende lege.

I den globale EAP populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 52.5%, inkludert tre immunkomprimerte pasienter som oppnådde komplett respons (CR) og én som oppnådde delvis respons (PR).

I den europeiske populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 54.8%, inkludert to immunkomprimerte pasienter som oppnådde CR og én som oppnådde PR.

Behandlende lege var ansvarlig for å monitorere sikkerhet og effekt og ble bedt om å rapportere bivirkninger til den globale bivirkningsdatabasen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert i EAP-populasjonen, og sikkerheten til Bavencio i en «real-world setting» er dermed antatt å være konsistente med JAVELIN Merkel 200, og fase I-studien EMR100070-001. (Nathan et al., Poster presented at the 2018 ESMO Congress, 19-23 October, 2018; Munich, Germany, No. 1290P.)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Totalt gir det en estimert norsk pasientpopulasjon med mMCC på 7,65 (~8) personer.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I den foreliggende metodevurderingen ble det estimert at Bavencio vil medføre rundt 9 millioner Norske Kroner i merutgifter for helsetjenesten i det femte fulle året med finansiering.

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

MCC vil trolig inngå i nasjonalt handlingsprogram for nevroendokrine svulster og muligens i handlingsprogram for hode-halskreft (ØNH) som begge er under utarbeidelse.

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

ID2017_057

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

Merck (i samarbeid med Pfizer)

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

18. September 2017

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

Vi skal supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse. Det er Statens Legemiddelverk som oppfordrer oss til å fremme forslag om ny metodevurdering før vi sender inn denne tilleggsdokumentasjonen.

Kort forklart ønsker de å se en analyse vi har presentert for NICE i Storbritannia. I analysen vi sendte til SLV gjorde vi en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens vi i den nye analysen vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille SLV sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Det finnes ingen interessekonflikter utover at vi er leverandører av medikamentet det søkes om.



Bestilling nr ID2019_010

Tittel på bestillingen:

Merck AB (i samarbeid med Pfizer AS) har spilt inn forslag til hurtig metodevurdering av avelumab (Bavencio) til 2. linje behandling av pasienter med metastatisk merkelcellecarcinom (mMCC)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

For metastatisk MCC (mMCC), som Bavencio er indisert for, finnes det ingen etablerte kurative behandlinger, og det finnes heller ingen etablerte retningslinjer. Varierende kjemoterapeutiske behandlingsregimere, er blitt evaluert og inkluderer i varierende grad cisplatin, carboplatin og etoposid. Disse regimene har gjerne en høy responsrate (opptil 75%) og kort varighet. I tillegg til høy toksisitet for eldre pasienter. I NCCN (2016) blir det fremhevet at det ikke finnes tilstrekkelig data som kan vise at kjemoterapeutiske behandlingsregimer forbedrer tilbakefalls- og overlevelsessjansen for MCC-pasienter med fjerntliggende metastaser. Trippelbehandlingen cyclophosphamide, epirubicin og vincristin, ofte referert til som ECO, er ansett som andrelinjebehandling (2L) i Norge, og pasienter som har progrediert på 1L blir satt på dette behandlingsregimet.

For pasienter med mMCC representerer Bavencio et nytt terapeutisk behandlingsalternativ, som kan vise til esponsvarighet (OS = 36,1% og PFS = 26%), med fa alvorlige bivirkninger. (Basert på enarmede studien EMR100070-003)

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Bavencio har følgende behandlingskostnader basert på maksimal AUP:
Legemiddelkostnader ved behandling av en pasient i ett år: NOK 1 277 227
Budsjettvirkninger for bavencio i år fem er om lag 8 millioner NOK (basert på maks AUP for både Bavencio og kjemoterapiinkl mva.) og ■ millioner NOK (når man baserer budsjett beregningene på LIS pris inkl. mva for kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin).

Finansieringsordning: Spesialisthelsetjeneste

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Markedsført

Leveringstid:

Firma kan levere oppdatert dokumentasjonspakke i mars 2019

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Merck leverte i utgangspunktet inn dokumentasjon til metodevurdering som dekket hele indikasjonen til Bavencio. Dokumentasjon for å vise relativeffekt for både 1. og 2. linje behandling var basert på en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, og et systematisk literatursøk manglet. Legemiddelverket konkluderte med at dokumentasjonen ikke var robust nok til å på en pålitelig måte vise den relative effekten mellom Bavencio og de relevante komparatorene.

Legemiddelverket har i etterkant hatt møter med Merck angående Bavencio i 2. linje, og det var enighet om at det var ryddig at denne indikasjonen ble bestilt på nytt og at det gjøres en separat metodevurdering for denne linjen.

Det ble enighet om at den nye dokumentasjonspakke skulle oppdateres ved å supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggs analyse (også sendt til NICE) slik at Bavencio kan vurderes som 2. linjebehandling for mMCC. Analysen er en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille Legemiddelverket sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien. I tillegg skal det sendes inn et oppdatert litteratursøk som skal bidra til en mer presis fremvisning av tilgjengelig publisert dokumentasjon for kjemoterapi som komparator

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_010

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nytt handlingsprogram for hode-halskreft. (Ikke publisert. Sendes ut på høring februar/mars 2019). Nåværende handlingsprogram for nevroendokrine svulster utgår kun fra fordøyelsessystemet, og omfattes ikke per i dag.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Ingunn Løvstad Sørensen

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2017 NEI ☐

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

Forslaget medfører ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 23-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_011_Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering av eksisterende virkestoff
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- Metoden har MT i Norge og EU (siden jan.2018)
- Budesonid har fra før av en rekke formuleringer indisert til behandling av flere ulike inflammasjonstilstander.
- Eosinofil øsofagitt forekommer hos 1/2000 i vestlige land, og er tre ganger hyppigere hos menn og kvinner.
- Dagens behandling består av diettrestriksjoner, medikamentell behandling og endoskopisk behandling.
- To relevante fase III studier er identifisert. Det ene er avsluttet (ingen resultat publisert) og det andre fortsatt under rekruttering.
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Innspillskjema fra OUS, Ullevål (hele innspillet vedlagt)

- Dagens behandling: lokale steroider (Budesonid eller Fluticason). Men disse finnes kun i formulering tiltenkt behandling av astma og refunderes ikke på blå resept. Behandlingen er kostbar. Eliminasijsdiett kan også anbefales, men er omfattende og fungerer i praksis bare på et fåtall av voksne.
- Det finnes derfor ingen skreddersydd behandling for denne pasientgruppen med en antatt forekomst på 0,5-1/1000.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dagens steoridebehandling av eosinofil øsofagitt pasienter består av inhalasjonsvæske (eks. Pulmicort/Flutide) per os. Dette er langt fra optimalt. Således er det stort behov for et preparat som er tilpasset denne pasient gruppen. Dokumentasjonen er beskjedne, men metodevurdering anbefales absolutt.

Pasientgruppen er stor og kostnadene kan bli høye. Komparator i studien er placebo. Det burde det ha vært inhalasjonsvæske av budesonid eller flutikason og prednisolon tabletter istedenfor. Slik at en vurdering av effekt og sikkerhet blir mest relevant i forhold til dagens praksis. Preparatet må kunne refunderes på Pkt.20.0 (øsofagitt), da utgiften for pasienten for å bruke inhalasjonsvæske per os kan bli høy. Metodevurdering anbefales sterkt.

Per i dag finnes det ikke noe godkjent preparat for denne diagnosen, de midler som kan brukes blir ikke godkjent for refusjon av Helfo med diverse begrunnelser. Det er en

NYE METODER

pasientgruppe som per i dag er svært dårlig ivaretatt og har en svært dårlig livskvalitet. Metodevurdering anbefales absolutt.

Samlet vurdering/prioritering:

Muligens lite dokumentasjon tilgjengelig, kan prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Interessant metode. Det er et udekket behov for et slikt preparat. Per i dag finnes det ingen egnet formulering på steroider til behandling av eosinofil øsofagitt. Heller ingen preparat som er godkjent på blåresept ordningen.

Samlet vurdering/prioritering:

Sannsynligvis lite dokumentasjon. Vil anta at det er mest hensiktsmessig med en enklere vurdering enn hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018. Legemiddelet er tilkjent som orphan drug.

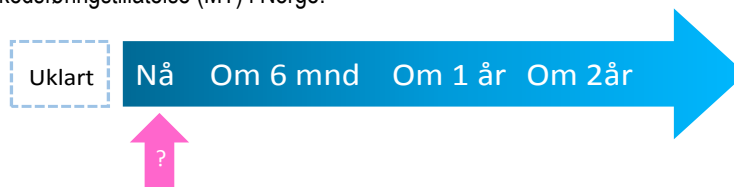


Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt

Type metode: Legemiddel
Område: Mage og tarm
Virkestoffnavn: budesonid
Handelsnavn: Jorveza
ATC-kode: A07EA06
MT søker/innehaver: Dr. Falk Pharma GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff til behandling av en ny indikasjon. Metoden fikk MT i Norge og Europa i januar 2018 (1), men er ikke metodevurdert.

Beskrivelse av den nye metoden

Budesonid er et potent glukokortikoid med lokal effekt og mindre systemisk virkning. Glukokortikoider har blant annet betennelsesdempende (antiinflammatorisk) og immundempende effekt. Virkestoffet hemmer flere immunceller og deres funksjoner, bla. cytokinfrigjøring, T-celler og makrofager. Dette bidrar til å redusere inflammasjonen som er til stede ved spiserørsbetennelse (øsofagitt) (2).

Budesonid er fra tidligere formulert som enterogranulat, nesespray, pulver til inhalasjon, depottablett og – kapsel, nesepulver, inhalasjonsvæske og rektalvæske, og indisert til behandling av flere ulike inflammasjonstilstander. Dette metodevarselet omfatter bruk av budesonid smeltetablett til behandling av eosinofil øsofagitt (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eosinofil øsofagitt er en kronisk betennelsestilstand i spiserøret (øsofagus) som histologisk domineres av eosinofile granulocytter. Både matallergener og andre allergener antas å spille en rolle sykdomsutviklingen. Symptomer hos voksne er svelgebesvær (dysfagi) og retensjon av matrester i spiserøret, mens hos barn er det ofte symptomer som spisevegring, dårlig vekst og magesmerter (4,5). Eosinofil øsofagitt har en prevalens på 50/100 000 i vestlige land og er tre ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. Ofte debuterer tilstanden hos barn eller unge voksne. Tilstanden forekommer særlig hos pasienter med allergiske hudreaksjoner av typen atopi. Diagnosen settes med bakgrunn i klinikk, endoskopisk undersøkelse og funn av eosinofile granulocytter i slimhinnen (5).

Dagens behandling

Dagens behandling består av diettrestriksjoner, medikamentell behandling og endoskopisk behandling. Utelatelse av matvarer som ofte trigger allergiske reaksjoner (melk, egg, sjømat, nøtter o.l.) gir ofte god symptomatisk effekt, evt eliminasjonsdiett basert på prikktest og måling av spesifikke IgE. Protonpumpehemmer gis ved samtidig gastroøsofageal refluks sykdom (GERD), men prøves også forsøksvis ved ikke påvist GERD (4,5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det finnes flere oppdaterte systematiske oversikter om behandling av øsofagitt som også omfatter budesonid (ikke vist), men antageligvis er ikke den nye formuleringen inkludert.

Metodevarsler

Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (6)

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 18-75 år med bekreftet eosinofil øsofagitt og aktiv sykdom (symptomatisk eller histologisk). (N = 88)	Budesonid 1mg smeltetablett to ganger daglig.	Placebo smeltetablett to ganger daglig.	Primærendepunkt: -klinisk og patologisk remisjon over 6 uker. Sekundærendepunkt - Histologisk remisjon over 6 uker. - Andel pasienter med bedring av symptomer (ratingscore) over 6 uker.	NCT02434029 , Fase III.	Avsluttet datainnsamling 4 august 2016.
Pasienter 18-75 år med bekreftet eosinofil øsofagitt og sykdom i remisjon. (Estimert N = 204)	Budesonid 0.5mg/ 1 mg smeltetablett to ganger daglig.	Placebo smeltetablett to ganger daglig.	Primærendepunkt: -Andel pasienter med behandlingsrespons etter 48 uker. Sekundærendepunkt: -Andel pasienter med histologisk tilbakefall etter 48 uker. -Andel pasienter med klinisk tilbakefall etter 48 uker.	NCT02493335 , Fase III.	Juni 2019.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp for behandling av eosinofil øsofagitt
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- EMA, Jorveza, Hentet 13.06.2018 fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004655/human_med_002212.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Legemiddelhandboken. Glukokortikoider. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/43981/?ids=43982#43982>
- Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk – budesonid. Hentet 28.10.2017 fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=budesonid&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
- Legemiddelhandboken. Eosinofil øsofagitt. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=Tk-12-261302>
- Holme, Ø et al, Eosinofil øsofagitt, Tidsskrift for den norske legeforening, 2011; 24: 131:2470-4. <http://tidsskriftet.no/2011/12/oversiktsartikkel/eosinofil-osofagitt>
- Budesonide orodispersible tablet for eosinophilic oesophagitis – first line. (2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet fra <http://www.io.nhr.ac.uk/topics/budesonide-odispersible-tablet-for-eosinophilic-oesophagitis-first-line/>

Dato for første publisering 14.11.2017
Siste oppdatering 13.06.2018 (Finansiering plassert hos helseforetakene)

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

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

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_011
Metodens tittel:	Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt (metodevarsel)

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Brottveit, Margit
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	OUS, Ullevål
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	margit.brottveit@gmail.com, tlf 95765633

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Lokale steroidar (Budesonid eller Fluticason) er anbefalt. Disse medikamenta finst bare i formulering tenkt for behandling av astma og refunderast ikkje på blå Rp eller Helfo. Kan også behandlast med eliminasjonsdiett, dette er omfattande og fungerer i praksis bare på eit fåtall av vaksne.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Det finst no ingen skreddersydd medikamentell behandling for tilstanden som har ein antatt prevalens på 0.5-1/1000.

4. Øvrige kommentarer

Eg har sidan 2016 hatt hovudansvaret for behandling av eosinofil øsofagitt ved Gastromedisinsk avdeling OUS, Ullevål og ved Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO) Sør-Øst. Tilstanden krev langtidsbehandling, for dei fleste vaksne inneber dette lokale steroidar. Erfaringsmessig to hovudutfordringar ved dette som reduserer etterleving av behandling:

- 1) Ingen formulering av Budesonid eller Fluticason designa for å administrerast til spiserøret.
- 2) Ingen refusjon på blå Rp eller Helfo, vert dyr behandling. Refusjon ytast ikkje sjølv om behandlinga er anbefalt i Norsk Legemiddelhåndbok og internasjonal faglitteratur.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres relasjonar eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den vidare håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet: Ingen interessekonflikter

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_011

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.8. 2018

NEI ☐

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

Legemidlet definert som orphan drug

Saksnummer 24-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_012_ Ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff: ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5. Ved binding forhindres kløyving til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert hemolyse.
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent status «legemiddel for sjeldne sykdommer»
- PNH er en genetisk sykdom som er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan remisjon.
- Det antas en forekomst på 5 nye tilfeller i Norge årlig. Sykdommen bryter typisk ut i midten av 30-årene, men ses i alle aldre.
- Nasjonale faglige retningslinjer finnes. Eneste kurativ behandling er allogen stamcelletransplantasjon. Men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig morbiditet og at noen pasienter spontant havner i remisjon. Annen aktuell behandling er og har vært symptomatiske behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd. Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor som er i bruk ved behandling PNH hos pasienter med den mest alvorlig fenotypen av sykdommen (ikke metodevurdert).
- Tre relevante fase III studier er identifisert. To er avsluttet, resultatene er foreløpig ikke publisert. En rekrutterer fortsatt.
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ravulizumab forventes å være minst like effektiv som Soliris, og kan doseres sjeldnere. Sistnevnte er svært kostbar og er ikke metodevurdert. Det bør som minimum gjøres en hurtig metodevurdering, om ikke en fullstendig metodevurdering av hele behandlingsprinsippet er aktuell. Usikker om klinisk data er modne nok på forestående tidspunkt.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering:

Sannsynligvis for lite dokumentasjon til å gjennomføre en hurtig metodevurdering. Antar at en forenklet vurdering er mest hensiktsmessig.

Innspill fra Helsedirektoratet:**Retningslinjesekretariatet:**

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

Nytt legemiddel mot sjelden sykdom og finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene. Eculizumab ble overført 1.2.2019 mot samme indikasjon og metodevurdering bør vurderes også for denne. Eculizumab er allerede tatt i bruk på blå resept.

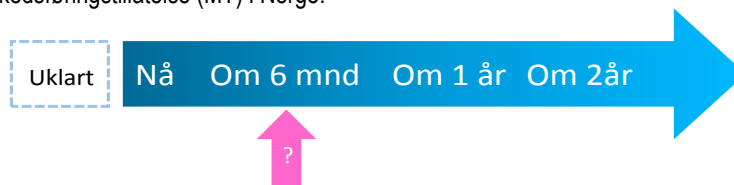


Ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: Ravulizumab
Handelsnavn: -
ATC-kode: L04AA
MT søker/innehaver: Alexion Europe SAS
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementproteinet C5. Ved å binde C5 forhindres kløying til pro-inflammatoriske komponenter og komplementmediert ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse). Legemiddelet administreres i.v. som injeksjon hver 8. uke (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden, ervervet klonal blodsykdom som rammer blodceller (hematopoetiske stamceller). Foruten røde blodceller (erytrocytter), som rammes i størst grad, kan også andre typer blodceller (granulocytter, monocytter, trombocytter og i noen tilfeller lymfocytter) rammes. Sykdommen skyldes mutasjon(er) i blodcellene i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A). Mutasjonen(ene) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet.

Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortelse av de røde blodcellenes levetid (kronisk intravaskulær hemolyse) med forekomst av hemoglobin i urinen (hemoglobinuri). Den er dessuten ofte assosiert med alvorlige komplikasjoner knyttet til dannelse av blodpropper (trombose), aplastisk anemi og mangel på blodceller (cytopeni). Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan tilbakegang (remisjon). I de fleste tilfeller begynner sykdommen snikende, og pasienten kan ha symptomer og tegn på kronisk hemolyse i form av tretthet og gulsott (ikterus). Det er bare omkring en fjerdedel av pasientene som debuterer med blod i urinen om morgenen (klassisk hemoglobinuri). Sykdommen er sjelden, og det antas at det oppstår ca 5 nye tilfeller i Norge årlig. Sykdommen bryter typisk ut i midten av 30-årene, men ses i alle aldre (2-4).

Dagens behandling

Behandling er beskrevet i nasjonale retningslinjer for PNH (4). Den eneste kurative behandlingen som finnes per i dag er allogen stamcelletransplantasjon, men dette er ikke førstevalg grunnet betydelig sykkelighet (morbiditet) og at noen pasienter spontant havner i remisjon. Annen aktuell behandling er og har vært symptomatiske behandling bestående av transfusjoner, folsyre, antikoagulerende midler og jerntilskudd.

Eculizumab (Soliris) er en komplement C5 inhibitor som er i bruk ved behandling PNH hos pasienter med den mest alvorlig fenotypen av sykdommen (4), men denne bruken er ikke metodevurdert.

Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonal metodevarsel (1)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne > 18 år med PNH som ikke tidligere er behandlet med en komplement inhibitor N=246	Ravulizumab	Ecuzumab	Normalisering av LDH** nivåer (tidsramme 26 uker) Prosentandel pasienter som unngår transfusjon (tidsramme 26 uker)	NCT02946463 RCT, åpen Fase III	Januar 2018
Voksne > 18 år med PNH som har vært klinisk stabil på ecuzumab i minimum 6 mnd N=197	Ravulizumab	Ecuzumab	Hemolyse målt ved endring i LDH** nivåer (tidsramme 26 uker)	NCT03056040 RCT, åpen Fase III (6)	Mars 2018
Barn og ungdom < 18 år med PNH N=12	Ravulizumab	NA	Farmakokinetikk, farmasko-dynamikk, sikkerhet og effekt	NCT03406507 Åpen, enkeltarmet Fase III studie	August 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

**Laktat dehydrogenase, indikator på intravaskulær hemolyse

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- 1: Ravulizumab. (16. oktober 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 30. november 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ravulizumab/>
- 2: *ALXN 1210 for Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria – First Line*. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
- 3: Dalgaard J, Brinch L, Tjønnfjord GE. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri – en sjelden sykdom med mange ansikter, *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 374–8.
- 4: Norsk selskap for hematologic, Nasjonal retningslinjer for PNH, tilgjengelig fra <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/>
- 5: *Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria ID1457*. (26. september 2018). (Proposed [GID-HST10023]). Hentet 30. november 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10023/documents>
- 6: Kulasekararaj A. G. et al, Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study, *Blood* 2018. Tilgjengelig fra <http://www.bloodjournal.org/content/early/2018/11/28/blood-2018-09-876805.long?sso-checked=true>

Dato for første publisering	23.01.2019
Siste oppdatering	23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_012

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt legemiddel mot sjelden sykdom og finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene. Eculizumab ble overført 1.2.2019 mot samme indikasjon og metodevurdering bør vurderes også for denne. Eculizumab er allerede tatt i bruk på blå resept

Saksnummer 25-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_013_Trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse- til behandling av voksne med metastaserende kreft i magesekken
- (ventrikkeltkreft), inkludert adenokarsinomer i den gastroøsofageale overgang, som tidligere har fått to eller flere standard behandlinger for avansert sykdom.
- Legemiddelet er innført i spesialisthelsetjenesten for indikasjon tredjelinjebehandling eller senere behandling av metastaserende kolorektalkreft (ID2017_047).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Peroral administrasjon
- I 2017 ble det registrert 470 nye tilfeller med kreft i magesekken i Norge, men forekomsten er avtagende.
- Gjennomsnittsalder ved diagnosen er 75 år og 60 % av tilfellene er menn. I 60% av tilfellene har svulstene metastasert.
- Nasjonale faglige retningslinjer finnes (oppdatert juni 2018). Behandling av metastaserende sykdom består av kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. I den livsforlengende behandlingen har biologisk behandling vist effekt, som tillegg til palliativ kirurgi og strålebehandling.
- En relevante fase III studier er identifisert, studien er avsluttet, resultatene er ikke publisert.
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft), utgitt 15.06.2018.

Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ny indikasjon som ikke påvirker plassering av finansieringsansvar.

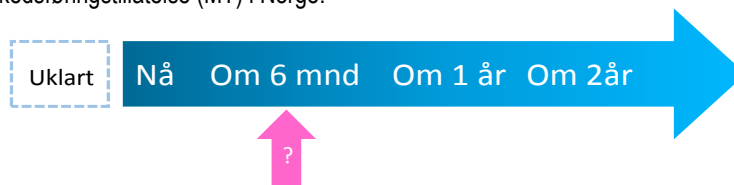


Trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Mage og tarm
Virkestoffnavn: trifluridine / tipiracil
Handelsnavn: Lonsurf
ATC-kode: L01BC59 (Pyrimidine analogues)
MT søker/innehaver: Servier (EU) (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Lonsurf er en cellegift (cytotoksisk legemiddel) som består av to aktive stoffer: trifluridin og tipiracil. I kroppen omdannes trifluridin til aktiv form som inkorporeres inn i cellens DNA og hindrer celledeling (2). Tipiracil hemmer nedbrytningen av trifluridin slik at effekten av denne økes. Omdannelsen av trifluridin til aktiv form skjer lettere i kreftceller enn i normale celler, hvilket fører til høyere nivåer av den aktive formen og en lengre virkningstid i kreftceller (2).

Lonsurf er fra tidligere godkjent til behandling av voksne med metastaserende kolorektalkreft (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av Lonsurf til behandling av voksne med metastaserende kreft i magesekken (ventrikkeltkreft), inkludert adenokarsinomer i den gastroøsofageale overgang, som tidligere har fått to eller flere standard behandlinger for avansert sykdom (1). Lonsurf administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

95 % av all kreft i magesekken er adenokarsinomer, mens resten fordeles mellom lymfomer, gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og andre sjeldne former (3). I 2017 ble det i Norge registrert 470 nye tilfeller med kreft i magesekken (4), men frekvensen er avtagende (5). Kjente risikofaktorer er infeksjon med *Helicobacter pylori*, røyking og tidligere gjennomgått operasjon for magesår som skyldes påvirkning av magesyre (ulcus pepticum) (5). På diagnosetidspunkt finnes 18% av svulstene lokalisert til ventrikkelvegg, 30% har spredning til lymfeknuter og 31 % har fjernspredning (5). Gjennomsnittsalder for diagnose er 75 år og 60 % er menn (5). Overlevelse er sterkt relatert til sykdomsstadium med 60% fem-års overlevelse for lokalisert sykdom, mens kun 3 % av pasienter med fjernspredning er i live etter 5 år (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer, oppdatert i Juni 2018 (5). Behandling av metastaserende sykdom består av kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. I den livsforlengende behandlingen har biologisk behandling vist effekt, som tillegg til palliativ kirurgi og strålebehandling. I følge nasjonale retningslinjer finnes det per i dag ikke noen tredje linjebehandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkeltkreft som har dokumentert bedre effekt enn beste lindrende behandling.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder, [ID2017_047](#)).

Vi har identifisert en pågående metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder, [ID2017_106](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,6)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med metastaserende kreft i magesekken (N=506)	trifluridine /tipiracil (35 mg/m2/dose oralt, to ganger daglig på dag 1-5 og dag 8-12 i hver 28-dagers syklus)	Placebo (35 mg/m2/dose oralt, to ganger daglig på dag 1-5 og dag 8-12 i hver 28-dagers syklus)	Totaloverlevelse (OS)	NCT02500043 , Fase 3	Avsluttet, desember 2017

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Trifluridine + tipiracil: Lonsurf. Metastatic gastric cancer in patients who have previously received at least 2 prior regimens. (7. november 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 29. november 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trifluridine-tipiracil/>
2. Lonsurf: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 19. desember 2018 fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>
3. Onkologisk oppslagsverk: oncolex. Hentet 19. desember 2018 fra: <http://oncolex.no/Magesekk>
4. Cancer in Norway 2017, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft). (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2643). Oslo: Helsedirektoratet.
6. Trifluridine and tipiracil for metastatic gastric cancer – third line and above. (juli 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 23.01.2019
Siste oppdatering 23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_013

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelfreft), utgitt 15.06.2018

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Kaja Fjell Jørgensen

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 26-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_014 Ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men under vurdering hos EMA.
- Ranibizumab (Lucentis) er fra tidligere godkjent til bruk hos voksne ved ulike øyesykdommer.
- Ranibizumab er en humanisert, rekombinant antistoff-fragment rettet mot human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A).
- Ny metode som administreres som injeksjon i øyet under lokal bedøvelse og vil være den første anti-VEGF-behandling ved retinopati hos premature spedbarn.
- Sykdom på netthinnen (retinopati) hos premature spedbarn (ROP) beskrives som blodkar i øynene som ikke er normalt utviklet.
- Rutineundersøkelse anbefales premature med gestasjonsalder under 32 uker, ca. 5% av barna som undersøkes trenger behandling.
- Forekomst av ROP i Norge er ukjent.
- Dagens behandling er laserbehandling for å dempe unormal vekst av karene. Noen barn kan også ha nytte av veksthemmende medisin som sprøytes inn i øyet.
- Foreligger en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Identifisert en fase III studie (randomisert) med resultater, og en fase III studie (ikke randomisert) estimert avsluttet okt. 2022.
- Oppsummering av behandlingseffekt, legemiddelkostnader og budsjettberegninger anbefales.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har brukt vekstfaktorhemmere (anti-VEGF) til behandling av retinopati hos premature (ROP) de 10 siste årene. Behandler den alvorligste formen for ROP med intraokulære injeksjoner med anti-VEGF etter at en amerikansk studie viste bedre effekt av anti-VEGF enn laser hos denne pasientgruppen. Studien "Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity (RAINBOW)", er nevnt. Resultatene fra studien er ikke publisert, men tabeller med resultat kan lese på nettsiden clinicaltrials.gov. Kan ikke

NYE METODER

se at det er kommet nye studier om anti-VEGF ved ROP de siste årene. Fagmiljøet avventer derfor resultatene fra RAINBOW.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLV's anbefaling om oppsummering av behandlingseffekt, legemiddelkostnader og budsjettberegninger.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018. Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar. Ingen andre indikasjoner for legemidlet er metodevurdert tidligere.

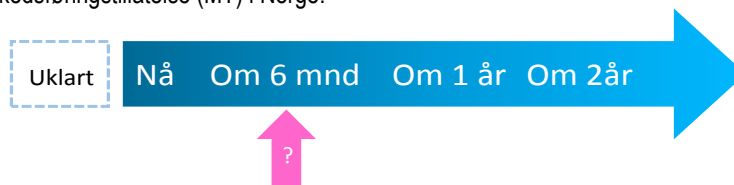


Ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; kreft
Virkestoffnavn: Ranibizumab
Handelsnavn: Lucentis
ATC-kode: S01LA04
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ranibizumab (Lucentis) er fra tidligere godkjent til bruk hos voksne ved ulike øyesykdommer, bl.a. behandling av aldersrelatert svekkelse av den gule flekken sentralt i netthinnen (makuladegenerasjon). Ranibizumab er en humanisert, rekombinant antistoff-fragment rettet mot human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A). Det binder seg i stor grad til VEGF-A-isoformer, og hindrer dermed VEGF-A til å binde seg til sine reseptorer. Dersom VEGF-A binder seg til sine reseptorer, resulterer det i utvikling og vekst av unormale blodkar i øyne, og lekkasje fra blodkar.

Den nye metoden administreres som injeksjon i øyet under lokal bedøvelse, og vil være den første anti-VEGF-behandling ved sykdom på netthinnen (retinopati) hos premature spedbarn (2, 3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sykdom på netthinnen (retinopati) hos premature spedbarn (ROP) beskrives som blodkar i øynene som ikke er normalt utviklet. Veksten i blodårene går parallelt med utviklingen av netthinnen, og er ikke ferdig før ved termin. Desto yngre og sykere barnet er ved fødsel, desto høyere er risikoen for å utvikle alvorlig ROP. Hos premature barn kan veksten av karene først stoppe opp, for så å vokse for fort. Dette kan føre til blødninger og utvikling av arrvev som kan skade netthinnen og synet til barnet. Dette kan utvikles til tap av syn eller blindhet hvis det ikke diagnostiseres eller behandles tidlig. De fleste pasienter har en mild form av denne sykdommen som ikke krever behandling og blir bedre av seg selv. Ved avansert ROP er eneste behandling operasjon eller laserbehandling.

Premature med gestasjonsalder under 32 uker anbefales rutineundersøkt, ca. 5 % av barna som undersøkes trenger behandling. 1-2 barn blir blinde i Norge hvert år, selv om de får behandling. Det finnes ingen informasjon om forekomst av ROP i Norge (4,5).

Dagens behandling

Om blodårene vokser unormalt kan netthinnen laserbehandles for å dempe veksten av karene. Noen barn kan også ha nytte av veksthemmende medisin som sprøytes inn i øyet. Anti-VEGF slik som Lucentis og Avastin er i bruk allerede i dag (4,5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger en relevant internasjonal systematisk oversikt (6).

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Metodevarsler

- Det foreligger ett internasjonalt metodevarsler (3).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Premature spedbarn med fødselsvekt under 1500 g med bilateral ROP (N=224)	1. Ranibizumab 0,1 mg 1 injeksjon i begge øyne ved dag 1 (baseline). Opptil 2 re-behandlinger i hvert øye ved behov. 2. Ranibizumab 0,2 mg 1 injeksjon i begge øyne de dag 1 (baseline). Opptil 2 re-behandlinger i hvert øye ved behov.	Laserbehandling i begge øyne ved dag 1 (baseline) med evt. tilleggsbehandling	Andel pasienter med fravær av aktiv ROP og fravær av uheldige strukturelle endringer i begge øyne ved uke 24	RAINBOW NCT02375971 Fase III, randomisert	Avsluttet desember 2017
Pasienter som suksessfullt gjennomgikk kjernestudien RAINBOW. Pasienter som fikk intervensjonsbehandling i begge øyne ved baseline i RAINBOW-studien. Rekruttering pågår (N=224)	1. Ranibizumab 0,1 mg 1 injeksjon i begge øyne ved dag 1 (baseline). Opptil 2 re-behandlinger i hvert øye med minimum 28 dagers intervall. 2. Ranibizumab 0,2 mg 1 injeksjon i begge øyne ved dag 1 (baseline). Opptil 2 re-behandlinger i hvert øye med minimum 28 dagers intervall.	Laserbehandling	Synsfunksjon ved pasientens 5-årsbursdag målt ved skarpsynet i det bedre øyet.	RainbowEXT NCT02640664 Fase III, ikke randomisert	Estimert avsluttet oktober 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp ved retinopati hos premature spedbarn.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐	Kommentar SLV: Foreslår kun oppsummering av behandlingseffekt, legemiddelkostnader og budsjettberegninger.
------------------------	--------------------------	--

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Fullstendig metodevurdering



Hovedkilder til informasjon

1. EMA. Hentet 14.12.2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-november-2018-meeting_en.pdf
2. EMA. Hentet 14.12.2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_no.pdf
3. [Ranibizumab for retinopathy of prematurity – first line](#). (juni 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
4. [https://stolav.no/behandling/retinopati-hos-premature-rop?language=1044&behandling=For+tidlig+f%C3%B8dte+barn+\(premature\)](https://stolav.no/behandling/retinopati-hos-premature-rop?language=1044&behandling=For+tidlig+f%C3%B8dte+barn+(premature))
5. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/smabarnsoftalmologi/retningslinjer-for-screening-av-retinopati-hos-premature>
6. Sankar MJ, MJ. (2018). [Anti-vascular endothelial growth factor \(VEGF\) drugs for treatment of retinopathy of prematurity](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (1), CD009734.

Dato for første publisering	23.01.2019
Siste oppdatering	23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_014

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018

NEI ☐

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

Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar. Ingen andre indikasjoner for legemidlet er metodevurdert tidligere

Saksnummer 27-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_015 Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Dupilumab er et humant monoklonalt IgG4-antistoff.
- Legemidlet gis som subkutan injeksjon i ferdigfylte sprøyter annenhver uke.
- Usikkert hvor mange norske pasienter i alderen 12-17 år som har atopisk dermatitt av moderat til alvorlig grad.
- Dagens behandling består av daglig smøring med fuktighetskrem, periodevis behandling med topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmere og evt. lysbehandling. Systemisk behandling kan også være aktuelt.
- Tidligere utført metodevurdering av virkestoffet med en annen indikasjon (for bruk til voksne over 18 år med alvorlig atopisk dermatitt- ID2017_055). Besluttet ikke tatt i bruk og det ble besluttet å ikke bestille ny metodevurdering etter revurdering av metoden (ID2018_113).
- Identifisert en nettverksmetaanalyse fra 2018.
- Foreligger to fase III studier hvor den ene er avsluttet (ikke publisert resultater enda) og den andre er estimert avsluttet 2023.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Forslaget er interessant og bør sees nærmere på. Preparatet har vel vært fullt ut metodevurdert tidligere. Det er ingen relevante tilsvarende medikamenter som kan brukes som komparator, men for barn i denne aldersgruppen ville det være interessant å sammenligne effekten mot kombinasjonen lokalbehandling / lysterapi (Standard of Care).

Samlet vurdering / prioritering: Ikke aktuell for ny metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018. Tar som utgangspunkt at indikasjonsutvidelsen gjelder moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter fra 12 til 17 år og dette vil derved ikke endre finansieringsansvaret.

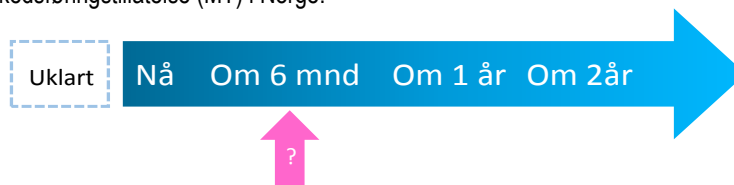


Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter fra 12-17 år

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge, hud
Virkestoffnavn: dupilumab
Handelsnavn: Dupixent
ATC-kode: D11AH05 (midler mot dermatitt, ekskl. kortikosteroider)
MT søker/innehaver: Sanofi (UK), Regeneron (US) (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab, og er et humant monoklonalt IgG4-antistoff som virker ved å blokkere aktiviteten til IL-4 og IL-13 ved bestemte reseptorer. IL-4 og IL-13 er cytokiner som er involvert i reguleringen av immunforsvaret, men som det produseres for mye av ved atopisk dermatitt og slik gir opphav til immun dysregulering og forsterket betennelsesrespons (inflammatorisk respons). Ved å blokkere effekten av IL-4 og IL-13, demper dupilumab denne immunresponsen og bedrer symptomer på sykdommen (2).

Dupixent er fra før godkjent i Norge, EU og USA for behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Den aktuelle indikasjonsutvidelse antas å gjelde for bruk til ungdom 12-17 år.

Legemidlet er formulert som oppløsning til injeksjon i ferdigfylte sprøyter, og gis som subkutane injeksjoner annenhver uke (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk dermatitt er en kronisk, tilbakevendende inflammatorisk hudsykdom. Sykdommen karakteriseres av tørr og kløende hud med redusert barrierefunksjon. Huden er ofte hyperkolonisert med gule stafylokokker, og hudinfeksjoner kan opptre som alvorlige komplikasjoner. Atopisk dermatitt forekommer hos 10-15 % av alle barn, men sykdommen blir som regel bedre eller forsvinner helt med alderen. Det anslås at rundt 2 % av den voksne befolkningen har atopisk dermatitt (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter i alderen 12-17 år som har atopisk dermatitt av moderat til alvorlig grad, og som slik vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes ikke nasjonale norske retningslinjer for behandling av atopisk dermatitt, men i henhold til en tidligere metodevurdering av dupilumab ([ID2017_055](#)), er norsk klinisk praksis i tråd med europeiske og amerikanske retningslinjer på området. Behandling består vanligvis av daglig smøring med fuktighetskrem, samt periodevis lokal anti-inflammatorisk behandling med topikale kortikosteroider eller kalsinevrinhemmere og eventuelt lysbehandling. Systemisk behandling med legemidler som ciclosporin, metotreksat, azatioprin eller mykofenolatmofetil kan også være aktuelt.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- En norsk metodevurdering om virkestoffet er identifisert, men med en annen indikasjon (for bruk til voksne over 18 år med *alvorlig* atopisk dermatitt, se [Nye metoder ID2017 055](#)). Metoden ble ikke besluttet tatt i bruk, og det ble besluttet å ikke bestille ny metodevurdering etter revurdering av metoden, se [Nye metoder ID2018 13](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det er identifisert en nettverksmetaanalyse fra 2018 over systemiske behandlingsalternativer ved eksem (alle aldersgrupper) (5).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (6).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥12 - <18 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (N=251)	Dupilumab, to ulike doseringsregimer	Placebo	Primært: Andel pasienter med IGA score 0-1 (5-punkts skala) etter 16 uker	NCT03054428 Fase 3	Avsluttet 4. Juni 2018
Pasienter ≥6 mnd - <18 år med atopisk dermatitt (Estimert N=765)	Dupilumab	Ingen	Sikkerhet	NCT02612454 Fase 3	Pågående Estimert avsluttet 2023

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Dupilumab; Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 26. Desember 2018). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/>
2. EPAR Dupilumab; EMA. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
3. Preparatomtale Dupixent. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf
4. Atopisk eksem; Norsk legemiddelhandbok (oppdatert 28. april 2017). Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Batopisk+%2Beksem/20080>
5. Sawangjit R, et al. (2018). *Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis*. *Cochrane Database Syst Rev.* (11), CD013206.
6. *Dupilumab for Children Aged 12 Years to 17 Years with Moderate to Severe Atopic Dermatitis*. (mai 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 23.01.2019
Siste oppdatering 23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_015

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018

NEI ☐

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

Vi tar som utgangspunkt at indikasjonsutvidelsen gjelder moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter fra 12 til 17 år og dette vil derved ikke endre finansieringsansvaret

Saksnummer 28-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_016 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenstrøms makroglobulinemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonene med rituximab, men er under vurdering av EMA. FDA har godkjent metoden. Tilkjent orphan drug designation.
- Ibrutinib (Imbruvica) er et lite molekyl som fungerer som selektiv irreversibel Brutons tyrosinkinase (Btk) inhibitor.
- Ibrutinib gis oralt som tablett.
- Waldenstrøms makroglobulinemi er en sjelden form for langsomt voksende blodkreft også kalt non-Hodgkin lymfom.
- Det finnes en nasjonal faglig retningslinje for behandling fra 2016.
- Dagens behandling av behandlingstrengende pasienter er fortrinnsvis Rituximab-baserte kombinasjonsregimer da disse foretrekkes fremfor ren kjemoterapi, dersom ikke kontraindisert.
- Foreligger et metodevarsel fra 2015 for Waldenstrøms makroglobulinemi, men som monoterapi uten rituximab (ID2015_010) – venter på innsendelse av dokumentasjon.
- Registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- Identifisert en pågående fase III studie – forventet ferdig aug. 2019.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har innvilget unntak for dette legemidlet til denne indikasjonen. Metoden er svært interessant og bør undersøkes med hurtig metodevurdering.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har bedt om å få benytte Imbruvica – IB ved behandlingsviktende Waldenstrøm på generelt grunnlag hos fagdirektør. IB ser ut til å være meget effektivt. Selv om IB er kostbar bør det benyttes ved Waldenstrøms makroglobulinemi som ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) der det har indikasjon allerede.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering eller evt. en enklere vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015. Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar.



Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Blod

Virkestoffnavn: Ibrutinib

Handelsnavn: Imbruvica

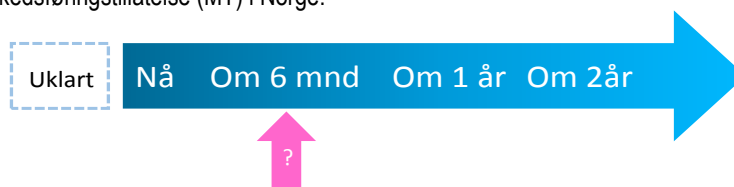
ATC-kode: L01XE27

MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikationsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med rituximab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har innvilget MT for metoden i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ibrutinib (Imbruvica) er et lite molekyl som fungerer som en selektiv irreversibel Brutons tyrosinkinase (Btk) inhibitor.

Legemiddelet bryter signalveien som stimulerer til vekst og overlevelse av modne B-celle-maligniteter. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler (2, 3). Ibrutinib gis oralt som tablett.

Ibrutinib har flere tidligere godkjente, markedsførte indikasjoner som blant annet behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL), behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) både som monoterapi og i kombinasjoner. Til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) er ibrutinib godkjent som monoterapi til pasienter som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunoterapi. For fullstendig oversikt over tidligere godkjente indikasjoner henvises til preparatomtalen (4). Den nye metoden omfatter en kombinasjon av ibrutinib og rituximab til pasientene med Waldenströms makroglobulinemi.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Waldenströms makroglobulinemi er en sjelden form for langsomt voksende blodkreft, også kalt non-Hodgkin lymfom.

Sykdommen oppstår når en type hvite blodceller, kalt plasmaceller, utvikles unormalt og vokser ukontrollert og dermed forstyrrer vekst og funksjon av normale plasmaceller. Sykdommen defineres av funn av avvikende produksjon av monoklonalt immunoglobulin (IgM) i serum og minst 10 % infiltrasjon av lymfoplasmacytisk lymfom i beinmarg. Det kliniske symptombildet er svært varierende, men kan innebære alt fra symptomfrihet til anemi, annen beinmargssvikt, hyperviskositet (eventuelt med retinopati) eller uspesifikk blødningstendens (2,3).

Dagens behandling

Det finnes en nasjonal faglig retningslinje for behandling fra 2016 (3). Symptomfrie pasienter behandles med observasjon inntil det oppstår behandlingsindikasjon. Behandlingstrengende pasienter får fortrinnsvis Rituximab-baserte kombinasjonsregimer da disse foretrekkes framfor ren kjemoterapi, dersom ikke kontraindisert.

Status for dokumentasjon**Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske**

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2013_30](#), [ID2014_001](#), [ID2015_010](#), [ID2016_002](#) og [ID2018_039](#)). Det foreligger et metodevarsel fra 2015 for Waldenströms

makroglobulinemi, men som monoterapi uten rituximab [ID2015_010](#). Legemiddelverket venter på innsendelse av dokumentasjon fra produsent (legemiddelfirma) i denne saken.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5).

Metodevarsler

Det finnes minst et internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne med Waldenströms makroglobulinemi (N=181)	Ibrutinib 420 mg daglig og Rituximab	To kontrollgrupper: Placebo + Rituximab eller Ibrutinib 420 mg daglig alene	Primært: Progresjonsfri overlevelse (PFS), Sekundære: totaloverlevelse (OS), total responsrate (OSS), hematologisk forbedring, tid til neste behandling, bivirkninger	INNOVATE, NCT02165397 (Fase III)	August 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- 1) Ibrutinib: Imbruvica · Waldenström's macroglobulinemia (WM) - in combination with rituximab. (26. november 2018). Specislist Pharmacy Service, NHS. Hentet 02. januar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/>
- 2) [Ibrutinib \(Imbruvica\) with rituximab for Waldenström's macroglobulinaemia – untreated or previously treated patients](#). (September 2016). Hentet 02. januar 2019, Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
- 3) Helsedirektoratet 2016. «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» Hentet 02. januar 2019 fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/lymfoproliferative-sykdommer/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi>
- 4) Statens Legemiddelverk. «Preparatomtale ibrutinib». Hentet 02. januar 2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf
- 5) Ibrutinib with rituximab for treating Waldenström's macroglobulinaemia [1127]. (24. juli 2018). (In development [GID-TA10258]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 03. januar 2019 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10258>

Dato for første publisering 23.01.2019
Siste oppdatering 23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_016

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 29-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_017 Hydrokortison (Alkindi) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff.
- Metoden har MT i Norge og EU og er tilkjent orphan drug designation.
- Metoden består av hydrokortison som granulat i kapsler til barn (<18 år).
- Pasienter med binyrebarksvikt mangler egenproduksjon av kortisol.
- Binyrebarksvikt kan være primær (dysfunksjon i binyrene) eller sekundær/tertiær (forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen).
- Medfødt binyrebarkhyperplasi er en av de vanligste årsakene til primær svikt hos barn. Det fødes ca. fire barn i Norge med denne sykdommen årlig.
- Dagens behandling er medikamentell substitusjonsbehandling med glukokortikoider og evt. også mineralkortikoider. Hydrokortison eller kortisonacetat (begge på godkjenningsfritak) er førstevalg hos barn.
- Internasjonalt foreligger det en skotsk anbefaling knyttet til metoden og en vurdering fra TLV i Sverige.
- Identifisert en fase III studie hvor det foreligger resultater.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Støtter en metodevurdering. Det er aktuelt å endre dagens behandling av alle våre binyrebarksvikt-pasienter (hovedsakelig Addison og CAH) fra kortison acetat til Alkindi (hydrokortison) tabletter begrunnet i at hydrokortison (i motsetning) til kortison acetat er aktiv substans og dermed ikke avhengig av aktivering via HSD11B1. Det ses blant annet en viss toleranseutvikling med kortison acetat som kan knyttes til en avhengighet av en slik aktiveringsmekanisme. Dette unngås med Alkindi.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonalfaglige retningslinjer påvirkes.

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2019. Dette legemidlet er kapsler som har indikasjon binyrebarkinsuffisiens hos barn. Plenadren er tabletter med samme virkestoff som ble overført til RHF-ene 01.02.2019 med indikasjon binyrebarkinsuffisiens hos voksne. Vi anbefaler at begge metodevurderes.

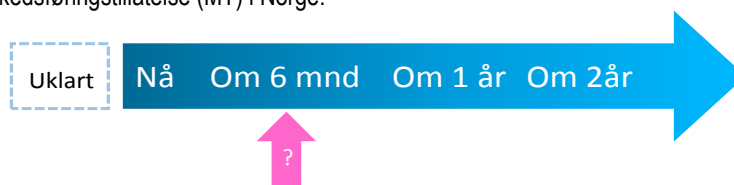


Hydrokortison (Alkindi) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Endokrinologi
Virkestoffnavn: Hydrokortison
Handelsnavn:
ATC-kode: H02AB09
MT søker/innehaver:
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har MT i Norge og EU. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden består av hydrokortison som granulat i kapsler til barn (<18 år). Kortisol (=hydrokortison) er et glukokortikoid med som produseres naturlig i binyrebarken og utøver en rekke viktige prosesser knyttet til bla. metabolisme og stressregulering. Hydrokortison har også svak mineralkortikoid effekt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pasienter med binyrebarksvikt mangler egenproduksjon av kortisol. Binyrebarksvikt kan være primær (dysfunksjon i binyrene) eller sekundær/tertiær (forstyrrelse i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen). Symptomene kan være magesmerter, kvalme, svimmelhet, tretthet, lavt blodsukker (hypoglykemi) og økt pigmentering. Binyrebarksvikt kan også debutere med en akutt binyrebarksvikt preget av dehydrering, lavt blodtrykk (hypotensjon) og sjokk (Addisonkrise). Medfødt binyrebarkhyperplasi er en av de vanligste årsakene til primær svikt hos barn. Det er en genetisk defekt som medfører svikt i et steroidproduserende enzym i binyrebarken. Det fødes i dag ca. fire barn i Norge med denne sykdommen årlig. Andre årsaker til binyrebarksvikt hos spedbarn er andre sjeldne medfødte genetiske defekter som f.eks. midtlinjedefekter. Primær binyrebarksvikt kan også skyldes autoimmunitet, destruksjon av binyrevæv eller medikamenter. Sekundær svikt kan skyldes ulike tilstander i hypofyse/hypothalamus som forstyrrer utskillelsen av CRH og ACTH (3,4,5).

Dagens behandling

Dagens behandling er medikamentell substitusjonsbehandling med glukokortikoider og evt. også mineralkortikoider (ved primær svikt). Hydrokortison eller kortisonacetat (begge på godkjenningsfritak) er førstevalg hos barn. Tillegg av fludrokortison er aktuelt ved behov for et mineralkortikoid (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante systematiske oversikter identifisert, men det foreligger en skotsk anbefaling knyttet til metoden (6).

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Nyfødte og barn < 6 år med binyrebarksvikt (N=24)	Hydrokortison, granulat i kapsel	-	Serum-cortisol opp til 240 minutter etter inntak	NCT02720952 (Fase III)	Avsluttet

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Alkindi. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alkindi>
2. Hydrokortison. Norsk legemiddelhåndbok. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/44143?expand=1>
3. Klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi. Tidsskrift for Den Norske Legeforening. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2017/03/klinisk-oversikt/klassisk-medfodt-binyrebarkhyperplasi#reference-3>
4. Pediatriveiledere, binyrebarksvikt. Helsebiblioteket. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144417&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964>
5. Binyrebarksvikt; årsak, diagnostikk og behandling. Indremedisinen. Tilgjengelig fra: <https://indremedisinen.no/2017/10/binyrebarksvikt-arsak-diagnostikk-og-behandling/>
6. Alkindi. Scottish Medicines Consortium. Tilgjengelig fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3758/hydrocortisone-granules-alkindi-final-september-2018-for-website.pdf>

Dato for første publisering 23.01.2019
Siste oppdatering 23.01.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_017

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Dette legemidlet er kapsler som har indikasjon binyrebarkinsuffisiens hos barn. Plenadren er tabletter med samme virkestoff som ble overført til RHF-ene 1.2.2019 med indikasjon binyrebarkinsuffisiens hos voksne. Vi anbefaler at begge metodevurderes

Saksnummer: 30-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	30.01.2019

Avbestilling av oppdrag

Det bes om å avbestille følgende oppdrag:

- ID2016_088_Masitinib (Masipro) til behandling av mastocytose
- ID2017_062_Plitidepsin (Aplidin) i kombinasjon med deksametason til behandling av myelomatose (benmargskreft)
- ID2018_064 Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA)

Bakgrunnen for avbestillingen er som følgende:

- ID2016_088_Masitinib (Masipro) fikk avslag på deres søknad om markedsføringstillatelse for den overnevnte indikasjon i EU.
- ID2017_062_Plitidepsin (Aplidin) fikk avslag på deres søknad om markedsføringstillatelse for den overnevnte indikasjon i EU.
- ID2018_064 Avacopan trakk deres søknad om markedsføringstillatelse i EU.

Se vedlegg for mer informasjon om sakene.

15 September 2017
EMA/599464/2017
EMA/H/C/004159

Questions and answers

Refusal of the marketing authorisation for Masipro (masitinib)

Outcome of re-examination

On 18 May 2017, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a negative opinion, recommending the refusal of the marketing authorisation for the medicinal product Masipro, intended for the treatment of systemic mastocytosis. The company that applied for authorisation is AB Science.

The company requested a re-examination of the initial opinion. After considering the grounds for this request, the CHMP re-examined the opinion, and confirmed the refusal of the marketing authorisation on 14 September 2017.

What is Masipro?

Masipro is a medicine that contains the active substance masitinib. It was to be available as tablets.

What was Masipro expected to be used for?

Masipro was expected to be used to treat adults with systemic mastocytosis, a disease in which there are too many mast cells (a type of white blood cell) in the skin, bones and various body organs, causing symptoms such as itchy skin, hot flushes, palpitations, fainting, bone pain, tiredness, vomiting, diarrhoea and depression.

Masipro was designated an 'orphan medicine' (a medicine to be used in rare diseases) on 16 November 2004 for mastocytosis. Further information on the orphan designation can be found [here](#).

How does Masipro work?

The active substance in Masipro, masitinib, is a tyrosine kinase inhibitor. This means that it blocks enzymes known as tyrosine kinases, which can be found in some receptors in mast cells including

those involved in stimulating the cells to grow and divide. By blocking these enzymes, Masipro is thought to help slow down the growth of the mast cells.

What did the company present to support its application?

The applicant presented data from a main study involving 135 patients with systemic mastocytosis who had severe symptoms including at least one of the following four: itching, hot flushes, depression and tiredness. In the study, Masipro was compared with placebo (a dummy treatment). The main measure of effectiveness was based on improvements in any of these four symptoms during the first 24 weeks of treatment.

What were the CHMP's main concerns that led to the refusal?

The CHMP was concerned about the reliability of the study results because a routine GCP (good clinical practice) inspection at the study sites revealed serious failings in the way the study had been conducted. In addition, major changes were made to the study design while the study was ongoing, which made the results difficult to interpret. Finally, data on the safety of the medicine were limited and there were concerns regarding the medicine's side effects, including neutropenia (low levels of white blood cells) and harmful effects on the skin and liver, which were of relevance particularly because the medicine was to be used long term.

Therefore, the CHMP was of the opinion that the benefits of Masipro did not outweigh its risks and recommended that it be refused marketing authorisation.

The CHMP refusal was confirmed after re-examination.

What consequences does this refusal have for patients in clinical trials or compassionate use programmes?

The company informed the CHMP that there are no consequences for patients in clinical trials or compassionate use programmes.

If you are in a clinical trial or compassionate use programme and need more information about your treatment, contact the doctor who is giving it to you.

23 March 2018
EMA/168296/2018
EMA/H/C/004354

Refusal of the marketing authorisation for Aplidin (plitidepsin)

Outcome of re-examination

On 14 December 2017, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a negative opinion, recommending the refusal of the marketing authorisation for the medicinal product Aplidin, intended for the treatment of multiple myeloma. The company that applied for authorisation is PharmaMar.

The company requested a re-examination of the initial opinion. After considering the grounds for this request, the CHMP re-examined the opinion, and confirmed the refusal of the marketing authorisation on 22 March 2018.

What is Aplidin?

Aplidin is a cancer medicine that contains the active substance plitidepsin. It was to be available as a powder and solvent to be made up into a solution for infusion (drip) into a vein.

What was Aplidin expected to be used for?

Aplidin was expected to be used to treat adults with multiple myeloma (a cancer of the bone marrow) who have received at least three prior cancer treatments (including bortezomib, and either lenalidomide or thalidomide). Aplidin was to be used in combination with dexamethasone (another medicine used to treat multiple myeloma).

Aplidin was designated an 'orphan medicine' (a medicine to be used in rare diseases) on 16 November 2004 for the treatment of multiple myeloma. Further information on the orphan designation can be found [here](#).

How does Aplidin work?

The active substance in Aplidin, plitidepsin, blocks a protein called eEF1A2. eEF1A2 is involved in breaking down wrongly folded proteins, which are toxic to myeloma cells. By blocking eEF1A2, plitidepsin causes the accumulation of these proteins in multiple myeloma cells, damaging them and ultimately leading to their death.

What did the company present to support its application?

The company presented the results of one main study involving 255 patients with multiple myeloma who had been treated with at least 3 other cancer medicines. In this study, Aplidin plus dexamethasone was compared with dexamethasone on its own, and the main measure of effectiveness was progression-free survival (how long patients lived without their disease getting worse).

What were the CHMP's main concerns that led to the refusal?

At the time of the initial review, the CHMP was concerned that the data from the main study showed only a modest increase of around one month in the time patients given Aplidin lived without their disease getting worse, compared with those treated with dexamethasone alone. In addition, improvement in overall survival (how long patients lived overall) was not sufficiently demonstrated. Regarding safety, severe side effects were reported more frequently with the combination of Aplidin and dexamethasone than with dexamethasone alone. Based on the above, the CHMP was of the opinion that the benefits of Aplidin did not outweigh its risks and recommended that it be refused marketing authorisation.

After re-examination, the Committee remained of the same opinion. The CHMP therefore confirmed its recommendation that the marketing authorisation be refused.

What consequences does this refusal have for patients in clinical trials?

If you are in a clinical trial and need more information about your treatment, contact the doctor who is giving it to you.



Harald Enzmann, MD
European Medicines Agency
30 Churchill Place
Canary Wharf
London E14 5EU
United Kingdom

22 January 2019

**Subject: Conditional Marketing Authorisation Application withdrawal-
avacopan (INN), 10 mg hard capsules, EMEA/H/C/004487**

Dear Dr. Enzmann:

We would like to inform you that ChemoCentryx, Ltd. has taken the decision to withdraw the application for a Conditional Marketing Authorisation (CMA) of avacopan (INN) 10 mg hard capsules which was intended to be used for treatment of adult patients with organ or life threatening granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) in combination with cyclophosphamide (CYC) or rituximab (RTX).

The CMA application was based on data obtained from a 12-week dosing regimen in a Phase II study enrolling over 60 patients. Given the near-term availability of pivotal Phase III data from an ongoing trial comprising a one-year dosing regimen with avacopan in over 300 patients with MPA and GPA (now expected in the fourth quarter of this year), we have decided to focus our efforts on a full Marketing Authorisation Application which we believe will support a positive benefit / risk assessment.

ChemoCentryx believes that there is an urgent unmet need in patients with GPA or MPA, and looks forward to submitting the 52-week data from the ongoing Phase III pivotal study in this patient population. We also note that the manufacturing guidance received during the CMA procedure will be integrated into the full Marketing Authorisation Application, at the time of submission.

The present withdrawal does not have an impact on ongoing clinical trials, any compassionate use programs with avacopan, or anticipated timelines for filing a full Marketing Authorisation Application for avacopan in patients with GPA or MPA in combination with CYC or RTX.

The applicant would like to express sincere gratitude to the (Co) Rapporteurs, PRAC and the CHMP for their time dedicated to reviewing this application, and the valuable support and helpful guidance provided during the review process.

We remain fully committed to the development of avacopan in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) as well as other indications and reserve the right to make further submissions at a future date.

I agree for this letter to be published on the EMA website.

Yours sincerely,

Saksnummer: 32-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	15.02.2019

Håndtering av metoder som inkluderer bruk av nye diagnostiske tester

Stadig flere nye legemidler vil inkludere bruk av nye diagnostiske tester. Flere av disse vil være relevante for Nye metoder, for eksempel nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). Det bes om å ta stilling til håndtering av denne type metoder.

Bakgrunn for saken

Sekretariatet mottok henvendelse fra Bristol-Myers Squibb (BMS) vedrørende metode ID2018_104: nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

BMS fikk en bestilling av Legemiddelverket den 20.09.2018 om å levere inn dokumentasjon til metodevurdering basert på metodevarselet fra Statens legemiddelverk. Bestillingen ble gjort før saken var oppe i Bestillerforum RHF.

Den 22.10.2018 ble metodevarselet diskutert i Bestillerforum RHF og konkludert med at metodevurdering eventuelt vil bli bestilt på et senere tidspunkt. Årsaken til denne avgjørelsen var at den nye indikasjonen innebærer bruk av ny test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (TMB), og Bestillerforum RHF ønsker en systematisk vurdering og innføring av nye diagnostiske tester før metodevurderingen bestilles. Når dette arbeidet vil være klart er imidlertid usikkert. FHI informerte på siste møte i Bestillerforum at EUnetHTA er positiv til et felles samarbeid på dette feltet og kan forhøre seg om interessen blant alle samarbeidspartnere (sak 18-19).

Ønske om avklaring på videre fremdrift

BMS har fremmet ønske om å fortsette med deres påbegynt arbeid med dokumentasjonspakken uten at en klarering på test-metodikken foreligger. Dette med begrunnelsen i at dersom indikasjonen blir godkjent av EMA så vil den også være godkjent for bruk i Norge. MT-godkjenningen er med andre ord uavhengig av beslutningen om

innføring av ny test-metodikk i Norge. I praksis betyr det at indikasjonen kan godkjennes av Beslutningsforum selv om TMB test ikke er tilgjengelig.

BMS trekker også fram at andre metoder som innebærer gen-testing har tidligere blitt metodevurdert uten behov for klarering av test-metodikken i forkant (eks PD-L1).

Til diskusjon

- Bør metodene avventes til test-metodikken også er tilgjengelig, eller bør bestillingen skje i tråd med godkjent markedsføringstillatelse av legemiddelet? (Kan man forvente at testens pålitelighet gjenspeiles i MT-utredningen for legemiddelet; dårlig test gir upresist pasientgrunnlag for behandlingen, og dermed dårlig klinisk nytte/risiko for legemiddelet?)
- Hva er mest hensiktsmessig- å vurdere testen og legemiddelet separat eller samlet, med hensyn til rask tilgang til nye legemidler og effektiv ressursforbruk?

Vedlegg til sak 32-19: e-post fra Bristol-Myers Squibb (BMS)

Sak 171-18 Metodevarsel ID2018_104: Metodevurdering på nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Den 20.09.2018 ba Legemiddelverket Bristol-Myers Squibb (BMS) om dokumentasjon til metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). Denne bestillingen var basert på metodevarsel fra Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet. Legemiddelverket ba BMS om dokumentasjonspakken før saken var oppe i Bestillerforum.

Den 22.10.2018 ble metodevarselet diskutert i Bestillerforum som konkluderte med at metodevurdering eventuelt vil bli bestilt på et senere tidspunkt. Årsaken denne avgjørelsen var at den nye indikasjonen innebærer bruk av ny test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (TMB) og Bestillerforum vil vurdere behovet for innføring av nye diagnostiske tester før metodevurderingen bestilles.

Legemiddelverket har beklaget at de etterspurte dokumentasjonen for tidlig og de har nå trukket bestillingen.

Bristol-Myers Squibb forstår ikke nødvendigheten av denne avgjørelsen. Metodevurderinger som innebærer ny test-metodikk har tidligere vært gjennomført uten behov for å klarere test-metodikken i forkant (eks PD-L1 testing). Dersom indikasjonen godkjennes av EMA vil den også være godkjent i Norge. Dette vil skje uavhengig av beslutningen om innføring av ny test-metodikk i Norge.

For å unngå unødvendige forsinkelser er det etter vår mening av stor betydning at Legemiddelverkets metodevurdering av vår indikasjon foregår parallelt med og uavhengig av test-metodikkvurderingen (ref protokoll fra Bestillerforum 17.12.2018).

BMS vil i henhold til retningslinjer for metodevurdering inkludere testkostnader for TMB i våre modeller og analyser. Hvis metodevurderingen er kostnadseffektiv vil dette bety at det også er kostnadseffektivt å inkludere TMB testen for denne populasjonen. Indikasjonen kan godkjennes av Beslutningsforum selv om TMB test ikke er tilgjengelig. Dette vil i så fall innebære at indikasjonen ikke kan inkluderes i behandlingen før test-metodikken er tilgjengelig i Norge.

BMS ber Bestillerforum revurdere sin beslutning og bestille en metodevurdering av indikasjonen slik at vi kan fortsette det arbeidet vi allerede har startet.

Med vennlig hilsen

Steinar Bustad | Market Access Lead Norway

Bristol-Myers Squibb | Norway

Lysaker Torg 35, 1366 Lysaker

Mobile: +47 908 04 805

Email: steinar.bustad@bms.com

www.bmsnorge.no

