

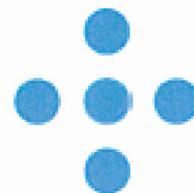
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 24. februar 2020

Kl.: 10.00 – ca 11.00

Sted: Grev Wedels plass 5, 7. etg.
Møterom Ibsen (Helse Sør-Øst HF's møtelokaler)



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens Legemiddelverk

Deres ref.

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 14. februar 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. februar 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 24. februar 2020 klokka 10.00

Møtested: Grev Wedels plass 5, 7. etg. Møterom Ibsen (Helse Sør-Øst HFs møtelokaler)

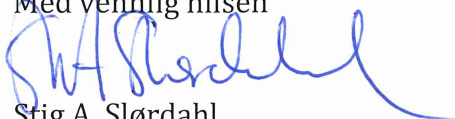
Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

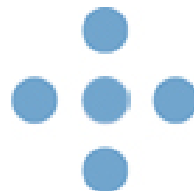
Vel møtt.

Med vennlig hilsen



Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 014-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

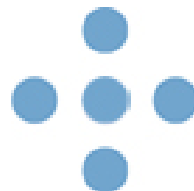
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 24. februar 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 014-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 015-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. januar 2020
Sak 016-2020	ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år - revurdering
Sak 017-2020	ID 2019 015 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år
Sak 018-2020	ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - revurdering
Sak 019-2020	ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge
Sak 020-2020	ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)
Sak 021-2020	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 022-2020	Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2019
Sak 023-2020	Eventuelt

Stjørdal, 14. februar 2020

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 015-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020 til godkjenning.

Det er i forslag til endelig protokoll foretatt presiseringer i to av sakene ift. foreløpig protokoll som ble publisert rett i etterkant av møte 27. januar 2020. Dette gjelder sakene:

1. Sak 004-2020 ID2018_066 *Emicizumab (Hemlibra) Rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII*

Både i anbefalingen fra fagdirektørene og videre til beslutningen som ble foreløpig protokollert i møte 27JAN2020 ble beslutningen ved en inkurie kun knyttet til voksne. Dette er feil, da vurderingen i saken dreier seg om behandling av pasienter i alle aldre med alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Dette er rettet opp i forslag til endelig protokoll.

2. Sak 005-2020 ID 2018_006 *Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom*

Beslutningen i foreløpig protokoll var upresis i forhold til godkjent indikasjon. Indikasjonen er begrenset til: Opdivo i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. Dette er rettet opp i forslag til endelig protokoll.

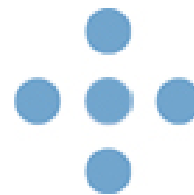
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020 godkjennes.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. januar 2020



Protokoll – (Protokoll til godkjenning)

Vår ref.:
2020/32

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Oslo, 24. februar 2020

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	27. januar 2020 klokka 12.15
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel – Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør Helse Midt-Norge RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør Helse Vest RHF
Jan Frich	viseadm. direktør Helse Sør-Øst RHF etter fullmakt fra adm. direktør Cathrine M. Lofthus
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF etter fullmakt fra adm. direktør Cecilie Daae
Observatør:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Bisittere:	
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder Helse Nord RHF

Forfall

Navn:	Cecilie Daae administrerende direktør Helse Nord RHF
	Cathrine M. Lofthus administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF
	Bjørn Guldvog helsedirektør (observatør)
	Olav Slåttebrekk ass. helsedirektør vara for helsedirektør
	Baard-Christian Schem fagdirektør Helse Vest RHF

Sak 001-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 002-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 16. desember 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 16. desember 2019 godkjennes.

Sak 003-2020 ID 2018_040 Elotuzumab (Empliciti®) ved behandling av refraktær og residiverende myelomatose. Forenklet revurdering.

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Elotuzumab (Empliciti®) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason* innføres ikke til behandling av refraktær og residiverende myelomatose.
2. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved elotuzumab (Empliciti®) kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sak 004-2020 ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra®) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Eemicizumab (Hemlibra®)* innføres ikke som rutineprofylakse til behandling av pasienter med hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.
2. Prisen for legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved emicizumab (Hemlibra®) kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sak 005-2020 ID 2018_006 Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Ipilimumab (Yervoy®) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo®)* kan innføres til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediaær/høy risiko.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15. februar 2020, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 006-2020 ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Lorlatinib (Lorviqua®)* innføres ikke til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling. I tillegg er prisen for legemiddelet vesentlig høyere enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjon.

Sak 007-2020 ID 2018_093 Lanadelumab (Takhzyro®) til behandling av hereditært angioødem

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Lanadelumab (Takhzyro®)* innføres ikke nå til behandling av hereditært angioødem.
2. Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.

Sak 008-2020 ID 2018_063 Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®) til behandling ved ny-diagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal®)* innføres ikke til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).
2. Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.

Sak 009-2020 ID 2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhytmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Rotorablasjon (FIRMap™ og RhytmView™)* innføres ikke til behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer).
2. Det foreligger ikke dokumentasjon for den relative effekt av denne metoden.

Sak 010-2020 ID ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (OSC Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OCS))* innføres ikke ved transplantasjon ved donasjon etter hjernedød.
2. Det foreligger ikke dokumentasjon for den relative effekt av denne metoden.

Sak 011-2020 ID2017-100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes – videre prosess

Beslutning:

Metodevurderingen om «*Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes*» legges ut til åpen høring med høringsfrist 8 uker.

Sak 012-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 10. januar 2020 tas til orientering.

Sak 013-2020 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Oslo, 24. februar 2020

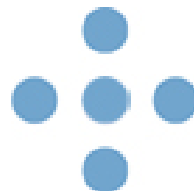
Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Sett:

Cecilie Daae
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 016/2020 ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år - revurdering II

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år - revurdering II til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år hvor systemisk behandling er indisert og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller

ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

4. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. april 2020.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år - revurdering II, med vedlegg

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 14. februar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2019 082 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år - revurdering II

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år hvor systemisk behandling er indisert og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder:

- 1) *Krav til alvorlighet: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår $\geq$ 17, og DLQI³-skår $\geq$ 11.*

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

- 2) *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1.4.2020.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk gjennomførte i 2018 metodevurdering ID2017_055 dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år.

Beslutningsforum besluttet i møte 24.09.2018 - sak 110-2018 å ikke innføre metoden.

[Lenke til saksdokumenter.](#)

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utarbeidet *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, datert 24.mai 2019. I etterkant av de nye anbefalingene kom det forslag om revurdering av denne metoden. Bestilling ID2019_082 er en oppdatert metodevurdering der nye tilgjengelige langtidsdata er inkludert. I tillegg er det, i tråd med bestillingen, også tatt hensyn til relevante subgrupper i vurderingen. Den mest relevante subgruppen er den som er definert i NFDV-kriteriene som aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Dette er pasienter med alvorlig sykdom etter de nye veiledende anbefalingene: EASI $\geq$ 21 og POEM $\geq$ 17 og DLQI $\geq$ 11, og tidligere gjennomgått systemisk behandling. Komparator er som før standard støttebehandling i form av fuktighetskrem og topikal steroidbehandling.

Legemiddelverket mener den nye innsendte dokumentasjonen fra Sanofi gir et bedre datagrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten, og velger å justere metodevurderingen på grunnlag av innsendte data for effekt, og gjør en ny vurdering av framskriving. Det er ikke gjort endringer av livskvalitet og ressursbruk utover oppdatering av priser.

Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Oppsummering av metodevurdering ID 2017_055, sak 110-2018.

Metodevurderingen omfattet bruk av dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling, hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer. Fagdirektørene vurderte at det er tilstrekkelig dokumentert at denne metoden kan bli et behandlingsvalg, men at prisen var for høy til at den kunne innføres.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Atopisk dermatitt (AD, også kalt atopisk eksem) er en kronisk relapserende inflammatorisk hudsykdom. Sykdommen forklares med et komplekst forhold mellom flere genetiske og miljømessige faktorer som påvirker både selve sykdomsutviklingen og graden av denne, bl.a. forholdet mellom antigener, defekter i hudens barrierefunksjon og immune dysreguleringer med forsterket inflammatorisk respons. Diagnosen stilles ut fra kliniske symptomer. Kløe er ofte et fremtredende trekk. Huden kan være rød og inflammatorisk, fortykket og læraktig og tørr med skjellignende plakk, sprekker, redusert evne til å holde på væske og redusert barrierefunksjon. Huden er ofte hyperkolonisert med gule stafylokokker. Svettefunksjonen er dårlig. Kraftig kløe og hudinfeksjoner kan opptre som alvorlige komplikasjoner av sykdommen.

Behandling

Som følge av de sammensatte patofysiologiske sykdomsårsakene er behandling ofte individuelt vinklet. I klinisk praksis behandler man pasienten ut fra symptomkontroll og effekt av /toleranse for tidligere og pågående behandling. Pasienter som ikke har hatt adekvat effekt av topikale legemidler og UV-behandling er kandidater for systemisk medikamentell behandling.

Dupilumab

Dupilumab er et humant monoklonalt antistoff rettet mot alfa – subenheten på interleukin 4- reseptoren. Det gis som subkutan injeksjon.

Indikasjon (fra Metodevurderingsrapport ID2017_055):

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Metodevurderingen omfatter kun pasienter med alvorlig atopisk dermatitt.

Felleskatalogen (februar 2020)

Dupixent Indikasjoner

Atopisk dermatitt: Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Vurderingen i denne saken omfatter subpopulasjonen med alvorlig atopisk dermatitt.

Behandlingseffekt

Behandlingseffekt av dupilumab sammenlignet med standardbehandling, er godt dokumentert gjennom de randomiserte, blindede, placebokontrollerte, fase III studiene CAFÉ og CHRONOS. Pasienter i CHRONOS-studien som hadde sviktet på tidligere systemisk behandling utgjør CHRONOS CAFÉ-like (CCL) populasjonen. CAFÉ-studien inkluderer 107 pasienter med 16-ukers oppfølging, og CCL-subpopulasjonen av CHRONOS utgjør 23 pasienter med oppfølging i inntil 52 uker. Fullstendig analysesett (FAS-populasjon) ble valgt i hovedanalysen. De andre alternativene var *post hoc*-definerte subpopulasjoner (se neste avsnitt).

Nye anbefalinger

Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) har utarbeidet veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem [se her](#). Plagene ved og alvorligheten av atopisk dermatitt varierer, og pasienter bør ha hatt moderat til alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på tre til seks måneder. Krav til alvorlighet er satt til EASI-skår over eller lik 21, POEM-skår ≥ 17 , og DLQI-skår ≥ 11 . Sykdommen kan ha et fluktuerende forløp, pasienten bør ha hatt moderat til alvorlig grad av sykdom ved flere anledninger over en periode på tre til seks måneder. Anbefalingene sier at biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst én systemisk behandling er prøvd. NFDV anbefaler at behandling med biologisk legemiddel avsluttes dersom det etter 16 uker ikke er god nok respons etter definerte kriterier. Ved god behandlingseffekt og minimal sykdomsaktivitet siste 12 måneder anbefaler NFDV å avslutte behandling fram til eventuelt residiv.

Legemiddelverkets vurdering av ny pasientpopulasjon

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen definert etter NFVD sine nye retningslinjer best viser aktuell bruk i norsk klinisk praksis. Det er mange metodiske utfordringer ved bruk av *post hoc*-definerte subgrupper. For å unngå de metodiske utfordringene med *post hoc*-definerte subgrupper, har Legemiddelverket valgt å gjennomføre kostnadseffektivitetsanalysene på FAS-populasjonen (fullstendig analysesett). I tråd med innspill fra fagmiljøet, forventes det at bare NFVD-populasjonen vil få tilbud om behandling i norsk klinisk praksis. Budsjettkonsekvensene beregnes utfra en antagelse om at behandlingen tilbys til 1000 pasienter årlig som oppfyller NFVD-kriteriene. Dette er det samme pasientantall som i forrige metodevurdering.

Alvorlighet og prognosetap

I metodevurderingen ID 2017_055 ble alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling og tilgjengelig dokumentasjon på det tidspunktet beregnet til et absolutt prognosetap (APT) på cirka 4 QALY. Med ny dokumentasjon på behandling med dupilumab har Legemiddelverket beregnet absolutt prognosetap på cirka 10 QALY. Endring i alvorlighet er et direkte resultat av endring i forventet effekt over tid (framskriving).

Nye effektdata

Legemiddelverket påpekte i forrige vurdering at et lite antall pasienter i CHRONOS-CCL (n=23) hadde fått dupilumab i 52 uker, noe som er for lite til å kunne vurdere langtidseffekt og –sikkerhet. Det ble påpekt at effektdata fra den åpne oppfølgingsstudien (open-label extension, OLE), som ikke ble gjort tilgjengelig ved forrige metodevurdering, burde være tilgjengelig i en ny modell. I revidert metodevurdering benyttes samme effektdata for 52 uker som grunnlag (CCL), men denne gang med ekstrapolering av avtagende effekt over tid for hele CHRONOS-populasjonen og med data fra OLE-studien som støtteinformasjon. OLE-studien har inkludert pasienter fra 13 studier (3 fase Ib, 5 fase II og 5 fase III studier) som har fått dupilumab 300 mg hver uke som monoterapi eller i kombinasjon med topikale kortikosteroider (TCS).

Legemiddelverkets vurdering av nye effektdata

Legemiddelverket mener fortsatt at 52-ukers effektdata fra 23 pasienter (CCL) er lite å basere analysene på, og skulle helst sett om denne gruppen skilte seg fra de andre gruppene i OLE-studien. For å vurdere om effekten fra hele CHRONOS-populasjonen, det vil si pasienter som ikke har sviktet på tidligere systemisk behandling (cyklosporin A, CsA), kan overføres til CAFÉ-populasjonen, har Legemiddelverket konsultert det norske fagmiljøet. De har i samråd kommet fram til at siden de fleste pasientene avslutter CsA-behandling på grunn av bivirkninger eller nådd maksimal behandlingsslengde, er det liten grunn til å forvente dårligere respons av dupilumab i pasienter som på grunn av ulike årsaker har sviktet på CsA tidligere, enn i pasienter uten tilsvarende tidligere systemisk behandling, så lenge alvorligheten av sykdommen er lik. Legemiddelverket aksepterer derfor å legge effektdata fra 52 uker i CHRONOS til grunn i analysene, og mener populasjonen er tilstrekkelig lik forventet pasientgruppe i norsk klinisk praksis.

Nye sikkerhetsdata

Hver pasient har i snitt fått 37,5 doser dupilumab, og rundt 20 % av pasientene hadde fått over 76 kumulative doser. Ingen nye bivirkninger er rapportert, og bivirkningsfrekvensen er som tidligere. Det er heller ikke oppdaget særskilt risiko ved rebehandling etter over 13 ukers pause i behandling, men det er ikke tilstrekkelig data per nå til si noe sikkert om verken effekt eller sikkerhet i gruppen som rebehandles. Det lave antall pasienter som har avsluttet behandlingen er også en god indikator for vedvarende effekt, sikkerhet og etterlevelse.

Oppdatert helseøkonomisk analyse

Den oppdaterte helseøkonomiske analysen inkluderer ny prognose for avtagende effekt, målt som tid til første akutte symptomlindrende behandling (lysterapi, topikale steroid, e.l.). Denne er modellert fra CHRONOS med framskriving etter standard statistisk metode. Valg av parametriseringsfunksjon (Weibull, generalisert gamma, loglogistic og lognormal) gir små utslag i kostnadseffektiviteten. Basert på data fra CHRONOS er det som forrige gang lagt inn en årlig seponeringsrate på 5,1 %.

Kostnadseffektivitet

Beregnet merkostnad per vunne QALY er, ved å legge maksimal AUP (uten mva) til grunn, 766 277 NOK sammenlignet med støttebehandling. Sanofi har gitt et pristilbud av 25.10.19. Med tilbudt ny LIS-pris er IKER beregnet til ■■■■■ NOK/QALY.

Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektivitet for FAS-populasjonen (fullt analysesett), og ikke den aktuelle NFDV-populasjonen, og overestimerer sannsynligvis IKER i NFDV-populasjonen, den mest alvorlig rammede populasjonen som er aktuell for behandling i norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og forutsetningene over, estimeres budsjettkonsekvensen til ■■■ millioner NOK (inkl. mva med LIS priser) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklet.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Merkostnaden per vunne QALY er ■■■■■ NOK (inkl. mva, med LIS-priser) mot støttebehandling (SoC). Legemiddelverket fastholder vurderingene og konklusjonene publisert i forrige metodevurdering, men med nye, oppdaterte effektdata og nye priser er IKER justert.

Legemiddelverket har revurdert grad av alvorlighet: Absolutt prognosetap (APT) i oppdaterte beregninger er cirka 10 QALY. Endring i alvorlighet er et direkte resultat av endring i forventet effekt over tid. Legemiddelverket har revurdert usikkerheten. For å redusere usikkerheten knyttet til post-hoc-definerte populasjoner, har Legemiddelverket valgt å bruke fullt analysesett og ikke den aktuelle NFDV-definerte populasjonen. Kostnadseffektiviteten kan forventes å være bedre i NFDV-populasjonen. Med data tilgjengelig fra OLE-studien og fagmiljøets vurdering av relevansen av CHRONOS-populasjonen, er det vesentlig mindre usikkerhet knyttet til forventet vedvarende effekt av dupilumab (Dupixent) i den aktuelle pasientpopulasjonen. Det er i NFDV sine retningslinjer lagt opp til at pasienter blir fulgt tett opp, og at behandlingen blir avsluttet om effekten ikke er god nok.

Legemiddelverket har revurdert budsjettkonsekvensene som etter justering av legemiddelprisene er anslått til ■■■ millioner NOK (inkl. mva, LIS-pris) i år fem.

Pristilbud

Sanofi har 25.10.2019 etter prisforhandling tilbudt følgende priser (bekreftet 13.12.2019), *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 16. desember*. Denne prisen er lagt til grunn i foreliggende revurdering.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP	LIS-AUP ink. mva
132633	Dupixent 300 mg x 2 ferdigfylte sprøyter	15 819,60		
183645	Dupixent 200 mg x 2 ferdigfylte sprøyter	15,819,60		

Tilbudsprisen er ■■■■■ per dose (LIS-AUP), hvilket tilsvarer en rabatt på om lag ■■■ pst. Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad på ■■■■■ NOK (■■■■■), beregnet som legemiddelkostnad basert på anbefalt dosering for voksne i SPC. Med tilbudt ny LIS-pris er IKER beregnet til ■■■■■ NOK/QALY.

Anbefalinger om behandling i andre land

I Danmark, Sverige og Storbritannia er det besluttet at metoden kan nyttes til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Disse positive beslutningene innebærer at visse begrensinger/kriterier skal følges.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Denne metodevurderingen omfatter kun behandling med dupilumab (Dupixent®) til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer. Med nytt pristilbud anses behandlingen med dupilumab (Dupixent®) til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt å være kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet til cirka 10 QALY. Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologisk legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja

	Metode	Kommentar
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt, i tråd med veiledende anbefalinger fra NFVD.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 16DES2019](#)
4. Notat SLV: Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt ID 2019-082
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20\(Dupixent\)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(002\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20(Dupixent)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(002).pdf)
5. [Metodevurdering Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år, ID2017-055](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 04. februar 2020

Sak til beslutning:

ID2019_082: Til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år og

ID2019_015: Til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år

Herved oversendes en sak til beslutning som **består av en samlet rapport for følgende metoder:**

ID2019_082: Til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år

Ny, oppdatert metodevurdering av dupilumab (dupixent) til voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt, med nye tilgjengelege langtidsdata og analyse av relevante subgrupper.

ID2019_015: Til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år

Statens legemiddelverk gjør ei oppsummering av effektdata for dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter fra 12-17 år og samanliknar mot effektdata hos voksne. Dersom det ikkje er betre effekt i foreslått pasientgruppe stoppast vurderinga.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.02.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

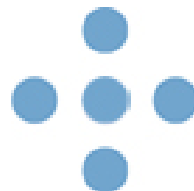
Logg ID 2019 082 Dupilumab(Dupixent®) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år-revurdering II

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.06.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.09.2019
Kontakt med produsent opprettet	23.09.2019
Dokumentasjon mottatt	01.11.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	28.11.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	14.11.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	09.01.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	09.01.2020
Dato for klarert i Bestillerforum	04.02.2020
Dato mottatt i RHF-ene	04.02.2020
Dato for supplerende opplysninger	14.11.2019
Dato for ny pris gitt	25.10.2019
Dato for prisnotat	10.01.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	11 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Logg ID 2019 082 Dupilumab(Dupixent®) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter over 18 år-revurdering II

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	71 dager
---	----------

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 017/2020 ID 2019 015 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Dupilumab (Dupixent®)* kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år, hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

4. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. april 2020.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019 015 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år, med vedlegg

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 14. februar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova § 23, 1. ledd.

ID 2019 015 Dupilumab (Dupixent®) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år, hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder:

- 1) *Krav til alvorlighet: EASI¹-skår over eller lik 21, POEM²-skår ≥ 17 , og DLQI³-skår ≥ 11 .*
- 2) *Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) *Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) *Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, bør denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) *Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder anbefales det å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1.4.2020.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum bestilte i møte 25.02.2019 en oppsummering av effektdata for dupilumab (Dupixent®) til behandling av atopisk eksem hos pasienter i alderen 12 til 17 år (heretter omtalt som ungdom), og en sammenligning med effektdata hos voksne. Legemiddelverket valgte å gjøre oppsummeringen sammen med den oppdaterte analysen/revurderingen av Dupixent ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år (ID 2019_082), se *Beslutningsforum sak 016-2020*. Vurderingen som gjøres i oppsummeringen gjelder for subpopulasjonen med alvorlig atopisk eksem.

Indikasjon

Dupilumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, enten alene eller i kombinasjon med topikal støttebehandling som kortikosteroid og kalsinevrinhemmere.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke egne behandlingsretningslinjer for pasienter i aldersgruppen 12 til 18 år, men de nye veiledende anbefalingene fra Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) for biologisk behandling vil også gjelde for denne pasientgruppen. Kliniske

¹ EASI - Eczema Area and Severity Index

² POEM - Patient Oriented Eczema Measure

³ DLQI - Dermatology Life Quality Index

eksperter mener at cirka 20 pasienter i denne aldersgruppen er aktuelle for behandling, men påpeker samtidig at denne behandlingen kan nå ut til flere sterkt plaget ungdom med atopisk dermatitt som i dag bor for langt unna hudspesialist og/eller lysbehandlingssenter.

Relevante kliniske studier

Tre kliniske studier har evaluert effekt og sikkerhet av dupilumab-behandling til pasienter mellom 12 og 18 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Studiene er en del av studieplanen for pediatriske pasienter godkjent av EMA. Studien R668-AD-1526 er en randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblind studie over 16 uker, og effektdata fra denne er grunnlaget for Legemiddelverkets oppsummering av effekt og sikkerhet. Studien inkluderte to intervensjonsarmer, 200/300 mg annenhver uke og 300 mg hver fjerde uke. Dosering 200/300 mg annenhver uke er relevant for norsk klinisk praksis og i tråd med godkjent preparatomtale. Bruk av topikal støttebehandling var ikke lov i studien, dette i motsetning til anbefalingene i norsk klinisk praksis. I fase II-studien og den etterfølgende oppfølgingsstudien (OLE) fikk pasientene høyere kumulative doser av dupilumab enn det godkjente behandlingsregimet. Effektdata må derfor tolkes med forsiktighet, men studiene er gode kilder for vurdering av sikkerhet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i oppsummering av effekt og sikkerhet ikke gjort egne sammenligninger av data for ungdomspopulasjonen og voksenpopulasjonen. Tilgjengelige data fra R668-AD-1526 studien viser at dupilumab i monoterapi har omtrent lik effekt- og sikkerhetsprofil hos ungdom som hos voksne, med tydelig reduksjon i EASI-skår allerede etter 2 uker. Oppfølgingsstudien, der 104 pasienter har fått dupilumab i 52 uker, har verken riktig dosering eller samtidig bruk av topikal støttebehandling, men data viser likevel at langtidsbruk er like trygt hos ungdom som hos voksne. Kostnadene per pasient er forventet å være lik til ungdom og voksne. Ved å ta i bruk dupilumab til behandling av alvorlig dermatitt hos 20 pasienter i alderen 12-17 år, vil legemiddelutgiftene øke med ca ■ mill. NOK (LIS-AUP inklusiv mva) årlig. Til fratrekk kommer større forbruk av støttebehandling dersom dupilumab ikke tas i bruk.

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige er dupilumab innført til behandling av pasienter i alderen 12-17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. I Danmark er innføring av dupilumab til denne pasientgruppen under vurdering.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Tilgjengelige data viser at dupilumab i monoterapi har omtrent lik effekt- og sikkerhetsprofil hos ungdom som hos voksne, og at langtidsbruk er like trygt hos

ungdom som hos voksne. Kostnadene per pasient er forventet å være lik til ungdom og voksne. Det er anslått at ca 20 pasienter i alderen 12 til 17 år vil være aktuelle for behandling med dupilumab, noe som medfører en årlig kostnad på ca ■ mill. NOK (LIS-AUP inklusiv mva) årlig. Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent®) kan innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år, hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, til pasienter med alvorlig atopisk dermatitt, i tråd med veiledende anbefalinger fra NFVD.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, datert 16DES2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20\(Dupixent\)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(002\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupilumab%20(Dupixent)_ID2019_082%20og%20ID2019_015%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(002).pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 04. februar 2020

Sak til beslutning:

ID2019_082: Til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år og

ID2019_015: Til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år

Herved oversendes en sak til beslutning som **består av en samlet rapport for følgende metoder:**

ID2019_082: Til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år

Ny, oppdatert metodevurdering av dupilumab (dupixent) til voksne pasienter med alvorlig atopisk dermatitt, med nye tilgjengelege langtidsdata og analyse av relevante subgrupper.

ID2019_015: Til behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år

Statens legemiddelverk gjør ei oppsummering av effektdata for dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter fra 12-17 år og sammenliknar mot effektdata hos voksne. Dersom det ikke er bedre effekt i foreslått pasientgruppe stoppest vurderinga.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.02.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

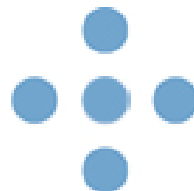
Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](https://www.nyemetoder.no)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.01.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.02.2019
Kontakt med produsent opprettet	25.02.2019
Dokumentasjon mottatt	01.11.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	28.11.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	14.11.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	09.01.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	09.01.2020
Dato for klarert i Bestillerforum	
Dato mottatt i RHF-ene	
Dato for supplerende opplysninger	25.11.2019
Dato for ny pris gitt	25.10.2019
Dato for prisnotat	10.01.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	11 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	71 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 018-2020 ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – revurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – revurdering til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Tildrakizumab (Ilumetri®) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – revurdering, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 14. februar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID 2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis – revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tildrakizumab (Ilumetri®) ikke innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Beslutningsforum behandlet i møte 29.04.19 *sak 38-2019, ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis*, og besluttet følgende: Tildrakizumab (Ilumetri®) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Prisen for legemidlet er for høy. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved Tildrakizumab (Ilumetri®) kan tilsi at dette preparatet kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis. [Lenke til saksdokumenter.](#)

Sykehusinnkjøp har den 23.01.2020 mottatt nytt pristilbud fra leverandøren Almirall. Det gjøres en revurdering av beslutningen av 29.04.19.

Om sykdommen

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær, men utslettet kan finnes overalt på huden. De fleste opplever også kløe. Kronisk plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) er den vanligste formen, og utgjør ca. 60–80 % av alle tilfellene. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse

sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Det anslås at psoriasis forekommer hos omtrent to til tre prosent av befolkningen.

Behandlingsretningslinjer

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis.

Fra metodevurdering ID2017_102 Tildrakizumab (Ilumetri®) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis.

Firmaet har kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet med relevant komparator. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad og har ikke vurdert om behandlingen er kostnadseffektiv. Legemiddelverket vurderte om klinisk effekt og sikkerhet av tildrakizumab er sammenlignbar med effekt og sikkerhet av andre biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

Legemiddelverkets oppsummering i metodevurderingen

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt som etanercept med hensyn til å redusere sykdomsaktivitet ved behandling av plakkpsoriasis, målt 12 og 28 uker etter oppstart med behandling. De primære utfallsmålene PASI¹ og PGA² anses som relevante og anerkjente, og er anbefalt brukt i kliniske studier av kronisk plakkpsoriasis. Dokumentasjonsgrunnlaget er fra en direkte sammenlignende studie, og er derfor rimelig robust. Legemiddelverket anser det som en styrke at det foreligger direkte sammenlignende data mellom tildrakizumab og etanercept fram til uke 28, da kliniske studier av legemidler til behandling av plakkpsoriasis sjelden har slike data fra et såpass «sent» tidspunkt.

Den kliniske effekten som ble observert i studiene ble også gjenspeilet i forbedret helse relatert livskvalitet blant studiepopulasjonen, målt ved sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallsmål. Tildrakizumab ble generelt godt tolerert, med en bivirkningsprofil som ikke skilte seg vesentlig fra etanercept. Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt som etanercept med hensyn til å redusere sykdomsaktivitet ved behandling av plakkpsoriasis, målt 12 og 28 uker etter oppstart av behandling.

Den innsendte dokumentasjonen har ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at tildrakizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har den 23.01.20, mottatt nytt pristilbud for tildrakizumab (Ilumetri®) fra Almirall, se vedlagt notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 28. januar 2020.

Varenummer	Pakning	Maks AUP	LIS-AUP	LIS-AUP inkl. mva
87117	Ilumetri inj 100mg/spr (1 MLSPR)	37 527,50		

¹ PASI - Psoriasis area and severity index

² PGA- Physician's global assessment

Med bakgrunn i hurtig metodevurdering fra Legemiddelverket mener Sykehusinnkjøp at tildrakizumab er et faglig likeverdig alternativ til andre preparater for plakkpsoriasis som inngår i LIS TNF BIO anbudet.

LIS TNF BIO 2006-anbudet trer i kraft 1. februar 2020. Dersom tildrakizumab får positiv beslutning i Beslutningsforum, vil legemidlet først kunne tas i bruk i neste anbudperiode. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av tildrakizumab sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS TNF BIO 2006-anbudet.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Behandlingskostnad for plakkpsoriasis basert på anbudspriser i LIS TNF BIO 2006

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Infliximab Zessly			
Etanercept Enbrel 50mg			
Iksekizumab Taltz			
Brodalumab Kyntheum			
Risankizumab Skyrizi			
Sekukinumab Cosentyx			
Ustekinumab Stelara 45mg			
Tildrakizumab (Ilumetri) - Behandlingskostnad for plakkpsoriasis basert på tilbudspris			
Tildrakizumab Ilumetri			

Sekukinumab er metodevurdert for aktuell indikasjon og besluttet innført i møte i Beslutningsforum 1.11.2015, sak 46-2015.

Ustekinumab, [REDACTED] er ikke metodevurdert for gjeldende indikasjon, men tatt i bruk før det ble krav om metodevurdering.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

[REDACTED]

Anbefalinger om behandling i andre land

I Danmark er tildrakizumab innført som mulig behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater til andre generasjons immunmodulerende behandling. Det er ikke tatt stilling til bruk i Sverige.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at tildrakizumab har minst like god effekt som etanercept med hensyn til å redusere sykdomsaktivitet ved behandling av plakkpsoriasis, målt 12 og 28 uker etter oppstart av behandling. Med nytt pristilbud

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tildrakizumab kan tilsi at tildrakizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Fagdirektørene anbefaler at tildrakizumab (Ilumetri®) ikke innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

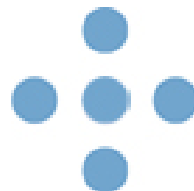
	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja, i Metodevurdering for ID 2017_102 og sak 38-2019
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i	Nei

	Metode	Kommentar
	arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler](#)
2. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tiltrakizumab%20\(illumetri\) %20ID2017 102%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tiltrakizumab%20(illumetri)%20ID2017%20102%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 019-2020 ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Fingolimod (Gilenya®) innføres ikke til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre.
2. Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til bruk ved relapserende remitterende multipel sklerose viste at fingolimod ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. Med gjeldende pris skal fingolimod ikke tas i bruk til nye pasienter.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre, med vedlegg*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 14. februar 2020

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1. ledd.

ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at fingolimod (Gilenya®) ikke innføres til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre.

Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til bruk ved relapserende remitterende multipel sklerose viste at fingolimod ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. Med gjeldende pris skal fingolimod ikke tas i bruk til nye pasienter.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet fingolimod (Gilenya®). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Gilenya i henhold til bestilling *ID2018_089: Fingolimod (Gilenya) indikasjon II - Behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. (Se vedlagt logg for tidsbruk.)

Gilenya er et legemiddel til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS). Den generelle kliniske effekten ved behandling av RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Cirka 40 pediatriske pasienter fra 10 års alder og over er aktuelle for behandling med Gilenya hvert år i Norge, ifølge Novartis. Det har fram til nå ikke vært noen formelt godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pediatriske pasienter med multipel sklerose (MS). Fingolimod (Gilenya) er det første legemidlet på

markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av RRMS hos barn fra 10 års alder og over.

Fingolimod fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 17.03.2011, og ble markedsført i Norge 01.05.2011, den gang kun til behandling av voksne pasienter med RRMS. Det ble på den tid ikke gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet, men det inngikk i en fullstendig metodevurdering utført av Kunnskapssenteret, som ble ferdigstilt i 2016 (ID2014_032 i Nye metoder). Med utgangspunkt i den metodevurderingen ble det ikke gitt en konkret anbefaling til Beslutningsforum for Nye metoder. Fingolimod inngikk også i den fullstendige metodevurderingen ID2018_004, som ble behandlet i møte i Beslutningsforum 18. november 2019. Metodevurderingen ble behandlet i tre separate saker. *Fingolimod omtales i sak 120 – 2019*. Fingolimod inngår i LIS-anbudsordningen for MS-legemidler (gjeldende avtaleperiode 01.03.2019 - 28.02.2020).

Fingolimod fikk i november 2018 MT for utvidet indikasjon til behandling av RRMS for pediatriske pasienter fra 10 år og over. Bestillerforum har bestilt en forenklet metodevurdering for denne nye indikasjonen.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Multipel sklerose er en kronisk, immun-mediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike nevrologiske symptomer og funn som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet. De vanligste symptomene ved MS er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksualfunksjonsforstyrrelser, smerter og andre sensibilitetsforstyrrelser. Sykdommen gir ofte en uttalt utmattelse (fatigue), og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker.

Årsaken til MS er ukjent. Det antas at den utvikles som en uvanlig respons på en eller flere miljøfaktorer hos arvelig disponerte personer. Sykdommen debuterer vanligvis omkring 30 års alder, og sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (2,3 :1). MS har to hovedforløp. Cirka 80-85% av pasientene har relapserende-remitterende MS. RRMS starter med perioder med relativt akutte forverringsepisoder (attakker) som går helt eller delvis tilbake (remisjon) i løpet av 4-8 uker. 30 % av disse har et relativt godartet forløp av sykdommen. Omtrent halvparten vil etter gjennomsnittlig 15-20 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp, med en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte angrep, sekundær progressiv MS (SPMS). Det andre hovedforløpet (ca. 15-20 % av MS-pasientene) har såkalt primær, kronisk progressiv MS (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis (over minst 12 måneder) øker i antall og intensitet, uten angrep og remisjon, men stabile perioder kan forekomme underveis. En mindre andel pasienter med PPMS kan oppleve angrep og/eller pågående sykdomsaktivitet som kan påvises ved MR-undersøkelse.

Forekomst

Norge har en høy forekomst av MS. Prevalens av MS i Norge er tidligere estimert å være cirka 200 tilfeller per 100.000 innbyggere. Dette skulle tilsi at ca. 11 000 personer lever med MS i Norge, i en befolkning på ca. 5 300 000. Forekomsten synes å være noe økende. MS-forbundet oppgir at man regner med at over 12 000 personer har MS i Norge i dag. Man regner med at mellom åtte og 12 personer per 100.000 innbyggere årlig får sykdommen. Det vil si at mellom 500 og 550 personer per år får MS i Norge.

MS hos barn

Hos cirka 3-5 % av pasientene debuterer sykdommen i barne- eller ungdomsalder, og da vanligvis med et RRMS sykdomsforløp. Attakkraten i løpet av de første årene med sykdommen er mer enn dobbelt så høy blant pediatriiske MS-pasienter som blant voksne MS-pasienter, og attackene er ofte mer alvorlige hos barn/ungdom. En stor andel barn/ungdom opplever at MS-attackene går helt tilbake. Sykdomsprogresjonen er saktere hos barn med MS enn hos voksne MS pasienter. Både tiden det tar før fysisk invaliditet oppstår og før et sekundært progressivt forløp av sykdommen utvikles, er lengre for MS som debuterer i barneårene i forhold til MS som debuterer i voksen alder. Med utgangspunkt i insidensraten hos voksne, at mellom 500 og 550 personer per år får MS i Norge i dag, vil dette tilsvare cirka 15-28 nye tilfeller av MS hos barn/ungdom per år. Det finnes ikke noe eget register over barn/ungdom med MS. Antallet barn/ungdommer som har MS i Norge er derfor usikre.

Behandling av relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS)

Behandling med fingolimod (Gilenya®)

Indikasjoner

Sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose (MS) til følgende grupper av voksne og pediatriiske pasienter ≥ 10 år:

- Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel.
- Pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose, definert ved ≥ 2 funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med ≥ 1 gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

Virkningsmekanisme.

Gilenya hjelper til å beskytte mot immunsystemets angrep på sentralnervesystemet (CNS) ved å påvirke de hvite blodcellenes (lymfocytters) evne til å bevege seg fritt i kroppen, og ved å hindre at de når hjernen og ryggmargen. Dette begrenser nerveskade forårsaket av MS. Gilenya reduserer også noen av kroppens immunreaksjoner.

Dosering

Hos voksne er anbefalt dose en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

- Pediatriiske pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg: en 0,25 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.
- Pediatriiske pasienter med kroppsvekt >40 kg: en 0,5 mg kapsel tatt oralt én gang daglig.

Bivirkninger

I den kontrollerte pediatriiske studien (studie D2311/PARADIGMS) var sikkerhetsprofilen hos pediatriiske pasienter (fra 10 år til under 18 år), som fikk fingolimod 0,25 mg eller 0,5 mg daglig, generelt tilsvarende sikkerhetsprofilen sett hos voksne. Nevrologiske og psykiatriske lidelser ble imidlertid oftere observert i studien. Forsiktighet skal utvises hos denne subgruppen som følge av svært begrenset tilgjengelig kunnskap fra den kliniske studien.

I den pediatriiske studien ble tilfeller av krampeanfall rapportert hos 5,6 % av pasientene behandlet med fingolimod og hos 0,9 % av pasientene behandlet med interferon beta-1a.

Depresjon og angst er kjent for å forekomme hyppigere i populasjonen med MS. Depresjon og angst er også rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med fingolimod.

Milde, isolerte økninger i bilirubin er sett hos pediatriske pasienter som får fingolimod. I tillegg foreligger en mer omfattende dokumentasjon av sikkerhetsprofilen til fingolimod fra tidligere studier i voksne pasienter med RRMS. Det er f.eks. kjent at oppstart av behandling med fingolimod fører til forbigående reduksjon av hjertefrekvensen og kan også være forbundet med forsinket atrioventrikulær overledning, inkludert forekomst av isolerte rapporter av forbigående, spontant opphørende komplett AV-blokk. Også makulødem er blant de kjente bivirkningene og kan oppstå i løpet av de første 3-4 månedene med behandling, men forekomsten er mindre vanlig.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes en «Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose» fra Helsedirektoratet, sist revidert i 2017. Denne retningslinjen gir anbefalinger på attack- og sykdomsmodulerende behandling av MS hos voksne og praktisk informasjon om bruk av aktuelle legemidler, men omfatter ikke behandling av barn (kun meget kort omtalt).

Ved sikker MS diagnose anbefales det at forebyggende (sykdomsmodulerende) legemiddelbehandling startes så tidlig som mulig hos alle, inkludert barn. Immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemiddelbehandling ved MS har hovedsakelig en betennelsesdempende/forebyggende effekt. Derfor vil målgruppen for slik behandling være pasienter med MS-sykdomsaktivitet med nye betennelsesepisoder i hjerne/ryggmarg, som kjennetegnes ved MS-attakker og/eller kontrastladning eller nye signalendringer i hjerne eller ryggmarg ved MR-undersøkelse. Det er vist at pasienter med attackpreget MS og pasienter i tidlig fase av sekundær progressiv MS med fortsatt attackaktivitet kan ha effekt av slik behandling. Behandlingen reduserer risiko for tilkomst av nye attakker og påfølgende utvikling av permanent funksjonssvikt.

Komparator

Det er i dag ingen annen formelt godkjent aktiv behandling til barn/ungdom med MS, og behandlingen som har vært gitt anses å være *off-label*. Fingolimod er tidligere godkjent og etablert i behandlingen av voksne pasienter med RRMS, og er også rangert i de gjeldende LIS-anbudsanbefalingene for behandling av MS. Det finnes per nå ikke god nok dokumentasjon for å etablere relevant komparator. Det vurderes derfor ikke hensiktsmessig å gjøre noen nærmere vurdering av relevant komparator for pediatriske RRMS-pasienter, som forventes å utgjøre en liten andel av den totale RRMS-populasjonen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den samme som ligger til grunn for MT. Effektdokumentasjonen er basert på studie D2311 (PARADIGMS), en dobbeltblindet, randomisert, aktiv kontrollert, fase III studie hvor behandling med fingolimod sammenlignes med interferon beta-1a i behandlingen av pediatriske pasienter fra 10 år til under 18 år med RRMS. Resultatene fra studien viser at fingolimod er statistisk overlegen (superior) i forhold til interferon beta-1a når det gjelder det primære utfallsmålet, årlig anfallsrate (ARR) opptil 24 måneder. Også for det sentrale sekundære effektendepunktet, årlig rate nye eller nylig forstørrede T2 lesjoner, samt øvrige sekundære effektendepunkter, viste fingolimod en statistisk signifikant reduksjon/forbedring sammenliknet med interferon beta-1a.

Relativ effekt er ikke vurdert i denne metodevurderingen. EMA har vurdert at fingolimod (Gilenya®) har en positiv nytte-risiko-balanse ved den aktuelle, godkjente indikasjonen (svært aktiv RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over).

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Novartis har i dette tilfellet kun levert inn effektdokumentasjon, og en svært forenklet budsjettanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Gilenya er kostnadseffektiv sammenlignet med annen behandling som i noen grad tilbys pediatriiske pasienter med RRMS (*off-label* behandling). Kun legemiddelkostnadene legges til grunn for den økonomiske analysen, som er en forenklet budsjettanalyse.

Budsjettkonsekvenser

Novartis har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk fingolimod (Gilenya) ved behandling av RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over vil være om lag 9,7 millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, basert på maks-AUP (inkl. mva.) og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Med dagens tilbudte LIS-pris (LIS-AUP) vil total årlig budsjettkonsekvens bli ca. ■ millioner NOK (inkl. mva.) i det året med størst budsjettkonsekvens og et scenario hvor antallet pasienter vil holde seg stabilt over den kommende femårsperioden, samt at Gilenya tar 100 % av markedet.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og dagens behandling er ikke tatt i betraktning ved beregning av budsjett (dvs. er ikke trukket fra i budsjettberegningene). Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med fingolimod (Gilenya) og av framtidige LIS-priser.

Pristilbud

Firma Novartis har i forbindelse med metodevurderingen av barneindikasjon gitt et pristilbud [REDACTED] se notat fra

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 28. juni 2019.

Det har fram til nå ikke vært noen formelt godkjent medikamentell behandling tilgjengelig for pediatriske pasienter med MS. Fingolimod (Gilenya) er det første legemidlet på markedet som også har godkjent indikasjon til behandling av RRMS hos barn fra 10 års alder og over. For flere preparater (Avonex, Betaferon, Copaxone, Rebif og Tecfidera) gis det i preparatomtalen under ulike kapitler informasjon om bruk hos barn/ungdom. For noen preparater (Betaferon, Copaxone) er det ikke anbefalt bruk hos barn under 12 år, mens andre ikke anbefales brukt hos barn/ungdom under 18 år (Aubagio) pga. ingen tilgjengelig data.

Gilenya inngår i dag i MS-anbudet og er rangert som sistevalg i sammenligningsgruppe 2

– se tabell i notatet. Patentet til Gilenya vil gå ut i løpet av 2022. Det forventes derfor at det i løpet av noen få år vil bli ytterligere konkurranse og potensielt betydelige lavere priser når nye generiske legemidler til fingolimod kommer på markedet.

Sykehusinnkjøp har undersøkt hvilke nye legemidler som forventes til barneindikasjonen for MS via felles nordisk Horizon scanning – se oversikt i notatet.

Sak 120-2019 i Beslutningsforum 18. november 2019 ID2018_004 Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab, til bruk ved relapserende-remitterende MS (RRMS).

I notat fra fagdirektørene til denne saken omtales fingolimod:

Fingolimod

Det er ikke gjennomført hurtig metodevurdering for fingolimod til voksne pasienter, og det har ikke tidligere foreligget informasjon om kostnadseffektivitet. Fingolimod er inkludert i den fullstendige metodevurderingen fra FHI, hvor det vises sammenligninger med flere ulike komparatorer. Disse analysene viser at fingolimod ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. Bruken av fingolimod skal derfor fra 01.12.2019 begrenses til pasienter som allerede får behandling med fingolimod. Med gjeldende pris skal behandling med fingolimod ikke tilbys til nye pasienter. Dersom Novartis gir et vesentlig forbedret tilbud, kan saken tas opp på nytt gjennom Nye metoder.

Fagdirektørene anbefaler at behandling med natalizumab (Tysabri®) og behandling med fingolimod (Gilenya®) fra 01.12.2019 begrenses til pasienter som allerede behandles med disse legemidlene, men ikke tilbys til nye pasienter. Dersom firmaene gir vesentlig forbedrede tilbud, kan sakene tas opp i Nye metoder.

Del av beslutningen i denne saken:

Bruken av følgende legemidler til behandling av RRMS begrenses til kun pasienter som allerede behandles med disse legemidlene:

- Fingolimod (Gilenya®)*
- Natalizumab (Tysabri®)*

Det skal ikke startes ny behandling med legemidlene fingolimod og natalizumab.

Beslutningene gjelder fra 1. desember 2019.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket, notat fra Sykehusinnkjøp og beslutninger basert på den fullstendige metodevurderingen av legemidler til bruk ved behandling av RRMS, utført av Folkehelseinstituttet. Fingolimod (Gilenya®) er det første legemiddelet som også har godkjent indikasjon til behandling av relapserende-remitterende MS hos barn fra 10 års alder og over. Gilenya inngår i dag i MS-anbudet.

EMA har vurdert at fingolimod (Gilenya®) har en positiv nytte-risiko-balanse ved den aktuelle, godkjente indikasjonen (svært aktiv RRMS hos pediatriske pasienter fra 10 års alder og over). I metodevurderingen utført av Legemiddelverket er kun legemiddelkostnadene lagt til grunn for den økonomiske analysen, som er en forenklet budsjettanalyse. Relativ effekt er ikke vurdert i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Gilenya er kostnadseffektiv sammenliknet med annen behandling som i noen grad tilbys pediatriske pasienter med RRMS (*off-label* behandling). Den fullstendige metodevurderingen av legemidler til bruk ved RRMS viste at fingolimod ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenliknet med de fleste andre MS-legemidlene. Med gjeldende pris skal fingolimod ikke tas i bruk til nye pasienter. På denne bakgrunn anbefaler fagdirektørene at fingolimod (Gilenya®) ikke innføres til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge 10 år og eldre.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Klinisk effekt og sikkerhet er vurdert. Det er gjort en forenklet budsjettanalyse.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, datert 28 juni 2019](#)
4. Brev fra Novartis, datert 1. november 2019
5. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Fingolimod%20\(Gilenya\)_ID2018_089%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Fingolimod%20(Gilenya)_ID2018_089%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 28. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_089: Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_089: Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har i møtet i Bestillerforum RHF den 26.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose hos barn og unge

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.09.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.10.2018
Kontakt med produsent opprettet	20.09.2018
Dokumentasjon mottatt	21.12.2018
Start metodevurdering	21.12.2018
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	21.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	24.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	26.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	28.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 21.02.2019, mottatt 25.02.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	28.06.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Logg ID2018_089 Fingolimod (Gilenya®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	185 dager, hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket var 181 dager.

Beslutning i denne saken ble utsatt til etter behandling av ID2018_004 Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab, til bruk ved relapserende-remitterende MS (RRMS) i møte i Beslutningsforum 18. november 2019.

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.

NyeMetoder
nyemetoder@helse-sorost.no

1. november 2019

Innspill til NyeMetoder vedr. saksbehandling av Gilenya pediatrik indikasjon

Novartis står som markedsføringsinnehaver av MS-legemiddelet Gilenya® (fingolimod). Produktet mottok norsk markedsføringstillatelse 1. mai 2011 for behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) og er i dag et veletablert behandlingsalternativ for voksne med MS.

Gilenya mottok markedsføringstillatelse for pediatrik indikasjon 29. november 2018 og er den eneste MS-behandlingen som i dag er godkjent for behandling av barn med RRMS.

Novartis sendte inn en forenklet dokumentasjonspakke 21. desember 2018 for vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for Gilenya pediatrik indikasjon, i overensstemmelse med bestilling fra Statens legemiddelverk (SLV). SLV ferdigstilte sin vurdering av metoden 14. juni 2019, hvorav Novartis fulgte opp med et pristilbud etter forespørsel fra Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler (LIS). Metoden og Novartis' pristilbud ble drøftet under Bestillerforums møte 26. august 2019. Metoden er stadig ikke vurdert i Beslutningsforum.

Novartis synes det er beklagelig at det så langt har tatt elleve måneder å vurdere metoden. En innføring av metoden vil medføre en svært begrenset budsjettkonsekvens, der SLV har lagt til grunn en insidensrate i Norge på om lag 15-28 nye tilfeller av MS hos barn/ungdom per år. Samtidig er behandlingen verdifull for unge med MS. Novartis er kjent med at klinikere etterlyser informasjon og retningslinjer for behandling av barn med MS i Norge. MS-anbudet og tilhørende retningslinjer legger i dag ingen føringer for pediatrik behandling i fravær av godkjente behandlingsalternativer.

SLV, Beslutningsforum og LIS har i forbindelse vurderingen, men også på et overordnet plan, forespeilet forenklede løp for metoder som allerede er etablert eller vil medføre begrensede budsjettkonsekvenser. Vi synes saksbehandlingen knyttet til Gilenya pediatri viser at det eksisterer et forbedringspotensial på tvers av de ulike aktørene rundt dialog, forutsigbarhet og effektiv fremdrift for vurdering av metoder i tråd med Legemiddelmeldingens målsetning om rask tilgang.

Metoden vil ha en svært begrenset kommersiell betydning for Novartis, men samtidig mener vi det er viktig å løfte slike eksempler for å kunne bidra til forbedring av systemet. Vi setter pris på tilbakemelding om videre vurdering av Gilenya pediatri og ser gjerne at metoden vil vurderes i Beslutningsforums møte i november.

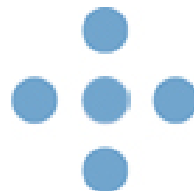
Med vennlig hilsen,

Veronica G. Gundersen,
Market Access Lead Pharmaceuticals
Novartis Norge AS

Kari Rolfsjord
Value and Access Manager
Novartis Norge AS

Vedlegg: Tidslinje for saksbehandling Gilenya pediatrik indikasjon

Tidspunkt	Aktivitet
20. september 2018	Dialogmøte mellom Novartis Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler (LIS) i forbindelse med MS anbudet. Novartis informerer om ny pediatrik indikasjon for Gilenya og etterspør om dette kan reflekteres i anbudsanbefaling som eneste godkjente MS-behandling for barn.
29. november 2018	EMA-godkjenning av Gilenya pediatrik indikasjon
6. desember 2018	Formøte hos Statens legemiddelverk der Novartis orienterer om indikasjonen og Gilenya. Legemiddelverket etterspør en forenklet dokumentasjonspakke ettersom pasientpopulasjonen er liten og budsjettkonsekvensen vurderes å være begrenset.
21. desember 2018	Novartis sender inn forenklet dokumentasjon i samsvar med hva som er etterspurt fra Legemiddelverket.
1. mars 2019	Ny anbudsperiode. Pediatrik indikasjon for Gilenya er ikke nevnt.
14. juni 2019	Legemiddelverket ferdigstiller vurdering av HTA
17. juni 2019	Novartis sender pristilbud for ny indikasjon etter forespørsel fra LIS.
26. august 2019	Metoden <i>Gilenya pediatrik indikasjon</i> er på agendaen i møte hos Bestillerforum. <i>Utkast til hurtig metodevurdering med supplerende notat fra Statens legemiddelverk. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting.</i>
25. oktober 2019	Novartis avventer endelig godkjenning fra Beslutningsforum. Metoden er ikke inkludert i agenda for møte i oktober.



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 020-2020 ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Regional varmebehandling (hypertermi) innføres ikke til behandling av høy-risiko bløtvevssarkom (STS).
2. Det er usikkerhet vedrørende dokumentasjon for effekt og bivirkninger av metoden. Kostnader er derfor ikke beregnet.
3. Bruk av denne metoden i tillegg til konvensjonell behandling kan inngå i kliniske studier.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 14. februar 2020

Unntatt offentlighet:

ID 2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at regional varmebehandling (hypertermi) ikke innføres til behandling av høy-risiko bløtvevssarkom (STS).

Det er usikkerhet vedrørende dokumentasjon for effekt og bivirkninger av metoden. Kostnader er derfor ikke beregnet.

Bruk av denne metoden i tillegg til konvensjonell behandling kan inngå i kliniske studier.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Etter forslag fra Haukeland universitetssjukehus ble det bestilt en hurtig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI) for *ID2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)*. Oppdraget ble løst som en hurtig metodevurdering av effekt og sikkerhet, produsert i det europeiske HTA-samarbeidet EUnetHTA. FHI har utarbeidet et norsk sammendrag av EUnetHTA-rapporten.

Målet med EUnetHTA-rapporten var å vurdere om bruk av regional non-invasiv ekstern varmebehandling i tillegg til kjemoterapi og/eller radioterapi er mer effektivt og/eller tryggere enn kjemoterapi og/eller radioterapi alene for kreftpasienter med STS. Sammendraget av rapporten som blir presentert her omhandler i hovedsak data for effekt og sikkerhet.

Forslagsstiller oppgir at denne metoden kan være aktuell for 10-20 pasienter per år.

På grunn av usikkerheten i data, slik det fremkommer av EUnetHTA- rapporten, vurderte FHI at det på nåværende tidspunkt ikke er grunnlag for å gjennomføre en helseøkonomisk evaluering i norsk kontekst. Til slutt i det norske sammendraget av rapporten er det presentert en tabell med sammendrag av funnene. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

STS hos voksne er sjeldne tumorer, og representerer mindre enn 1% av alle nye krefttilfeller. Høy-risiko STS er en subgruppe av sarkomer som oppstår i bløtvev og som fører til en økt risiko for lokalt tilbakefall og metastaser etter behandling, som igjen fører til høy tumor-relatert dødelighet. Det finnes ingen universell definisjon av høy-risiko STS.

Ifølge ESMO¹, er høy-risiko sarkomer definert som høygradig maligne tumorer, plassert dypt i den subkutane fascien, som i tillegg er store med størrelse over 5 cm. Det finnes cirka 100 ulike typer STS, basert på lokalisasjon og hvilken type bløtdelsvev som er involvert.

Klinisk vil STS ofte oppstå som en gradvis forstørret, men smertefri masse, som kan bli stor før den forårsaker symptomer. De vanligste symptomene er smerter og parestesier eller ødemer i en ekstremitet. Generelle symptomer som feber eller vekttap er uvanlig ved denne diagnosen.

Behandling av høy-risiko bløtvevssarkom

Fordi dette er en sjelden diagnose og fordi det ofte er behov for multimodal behandling, anbefaler retningslinjer at evaluering og behandling av STS ideelt sett blir utført ved et senter med ekspertise på behandling av sarkomer. Bildediagnostikk av det berørte området skal inkludere MR, røntgen, CT og/eller PET. Etter bildediagnostikk må det tas biopsier for å kunne diagnostisere STS. Biopsiene må undersøkes av spesialist innen sarkopatologi.

Behandlingsmålene for STS er overlevelse, forebygging av lokale tilbakefall og opprettholdelse av funksjon.

Den viktigste behandlingen ved STS er kirurgi som er en forutsetning for å kurere de fleste former av STS, understøttet av avanserte multimodale tiltak med mål om å redusere risikoen for lokale og spredte tilbakefall. Kjemoterapi, radioterapi, eller begge terapier, kan gis før kirurgi. Denne behandlingsformen kan brukes for å minske tumoren slik at den kan fjernes komplett, eller for å behandle alvorlig STS når det er en høy risiko for spredning. Kjemoterapi og/eller radioterapi kan også benyttes etter operasjon. I slike tilfeller er målet med behandlingen å drepe alle kreftceller som er igjen i kroppen for å kunne minske risikoen for tilbakefall av kreft.

Stråling kan være hovedtiltaket ved behandling av sarkomer hos pasienter som ikke har god nok helsetilstand til å kunne gjennomgå en operasjon. Ekstern strålebehandling er den vanligste behandlingen av STS. Kjemoterapi ved STS består vanligvis av en kombinasjon av flere kreftmedikamenter. Doxorubicin (Adriamycin®) er det mest brukte medikamentet, enten alene som standard kjemoterapi eller i kombinasjon med ifosfamid.

¹ ESMO- European Society for Medical Oncology

Norsk praksis/norske retningslinjer

Det finnes et *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom*, sist revidert i 2018.

Optimal behandling krever tverrfaglig samarbeid mellom kirurger, radiologer, patologer, onkologer og andre spesialister. Behandlingen varierer fra kun kirurgi til noe av den mest intensive behandlingen som gis kreftpasienter, med ulike kombinasjoner av kirurgi, strålebehandling og cellegift. Pasientgruppen er liten og heterogen, og det er et utstrakt nasjonalt og internasjonalt samarbeid om behandlingsanbefalinger og kliniske studier. De norske behandlingssentrene deltar blant annet i Skandinavisk sarkomgruppe SSG (www.ssg-org.net) og European Musculo-Skeletal Oncology Society EMSOS.

Organisering av sarkomomsorgen

Få og ressurskrevende pasienter krever sentralisering av behandling. De fire regionsykehusene, i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø, har etablert hvert sitt sarkomsenter som utreder og behandler de fleste pasientene i sin region. Kirurgi ved bensarkom er sentralisert til Bergen og Oslo som har flerregional behandlingstjeneste for kirurgi ved bensarkom. Alle sarkomsentrene har etablert et eget multidisiplinært team (MDT) for sarkom. Pasienter med diagnosen sarkom behandles under ledelse av sarkom MDT.

Regional varmebehandling

Varmebehandling har som mål å øke temperaturen i vevet til nivåer over normal systemisk temperatur, samt å påvirke vevet slik at andre behandlinger som kjemoterapi eller radioterapi vil fungere bedre. Varmebehandling kan være lokal, regional (overflatisk og dyp) eller dekke hele kroppen, avhengig av utbredelsen på området som skal behandles. Ved regional varmebehandling blir en del av kroppen, for eksempel et organ, en kroppsdel eller et kroppshulrom oppvarmet. Regional varmebehandling ved STS blir alltid brukt i tillegg til radioterapi eller kjemoterapi, eller i tillegg til begge deler, men er ikke effektivt som enkeltstående behandlingsmetode. Eksempler på tiltak som gir regional varmebehandling inkluderer radiobølger, mikrobølger, ultralydbølger og andre former for energi som blir brukt til å oppvarme et tumoraffisert område.

Leverandører som distribuerer systemer for varmebehandling til behandling av kreft, formidler følgende fordeler ved behandlingen: i) forbedring og forlengelse av tumor-kontroll, ii) signifikant bedre suksessrate ved kjemoterapi og radioterapi, iii) reduksjon i tumorstørrelse som gjør det mulig å fjerne den ved kirurgi, iv) ødeleggelse av tumorceller, spesielt i tilfeller der tumoren har vært resistent for behandling tidligere, v) tilbakegang av sykdom med færre symptomer og bedret livskvalitet, vi) lang tids bedring i sykdomsperioden og vii) redusert risiko for metastaser.

Metodevurderingen

Metoden som ble vurdert i EUnetHTAs rapport er regional varmebehandling i tillegg til konvensjonelle behandlingsformer for å kunne behandle STS. Dette ble sammenliknet med konvensjonelle behandlingsformer brukt uten varmebehandling, og inkluderte adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi og/eller radioterapi. Bruk av hypertermi uten kirurgisk reseksjon var også inkludert.

Inklusjon

Pasienter over 18 år med høy-risiko STS ble inkludert. Både lokaliserte og metastatiske sarkomer ble inkludert fra pasienter som fikk kurativ behandling og pasienter som fikk palliativ behandling.

Kirurgisk eksisjon av tumor er den viktigste del av behandlingen av pasienter med STS. Å oppnå klar kirurgisk reseksjon av tumor er ikke alltid mulig. I denne metodevurderingen ble både pasienter med kirurgisk ikke-resektable og resektable tumorer inkludert. Høy-risiko STS har en økt risiko for lokalt residiv og fjernmetastaser etter kirurgisk reseksjon. Det resulterer i høy tumorrelatert mortalitet.

Intervensjon

Regional applikasjon av ikke-invasiv ekstern hypertermi til en STS ble administrert i tillegg til kjemo- og/eller radioterapi og vanlig behandling. Behandlingstemperatur mellom 39 og 45 °C ble akseptert, i tråd med retningslinjene fra ESHO² og Kadota Fund International Forum.

Teknologien kan beskrives og klassifiseres ved den anatomiske utbredelse av behandlet område (lokal, regional, eller helkropp), ved metoden som brukes for å skape hypertermi (invasiv eller ikke-invasiv, og ved energikilder (mikrobølger, ultralyd, stråling) som brukes for å oppnå den ønskede varmeeffekt. Overflattisk hypertermi, helkroppshypertermi og invasiv behandling var ikke inkludert i denne metodevurderingen.

Aktuelle produktnavn for de aktuelle teknologier med bekreftet CE-godkjenning: BSD 2000 system produsert av Pyrexar Medical, EHY system produsert av Onco-therm, ALBA 4D system produsert av Med-logix srl, Celsius TCS system produsert av Celsius 42, Synchrotherm system produsert av Synchrotherm. Systemer uten CE-godkjenning ble ikke inkludert i denne metodevurderingen.

Ved Haukeland universitetssjukehus anvendes radiobølger fra en Pyrexar BSD Sigma applikator. Den metoden er kort beskrevet i vedlegget [Forslag til nasjonal metodevurdering fra Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssjukehus, datert 6. oktober 2016.](#)

Metode ved litteratursøk

Etter søk på eksisterende systematiske oversikter ble det gjort søk etter primærstudier i følgende databaser: Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cochrane og AMED. Det ble også gjort søk blant upubliserte og pågående primærstudier i clinicaltrials.gov og WHO ICTRP. I tillegg til systematiske litteratursøk ble også informasjon fra kliniske retningslinjer og generelle litteratursøk samt innspill fra kliniske eksperter og leverandører vurdert.

To personer gjennomgikk studiene uavhengig av hverandre utfra definerte kriterier. En av personene gjennomgikk et etablert skjema for å trekke ut data fra de utvalgte studiene og den andre personen reviderte dette grundig. For å vurdere de randomiserte kontrollerte studiene (RCT) ble «Cochrane Risk of Bias Tool» brukt. For å vurdere de non-randomiserte studiene ble «ROBINS-I Tool» brukt. For å vurdere tilliten til resultatene ble «GRADE³» brukt. For å vurdere effektstørrelser ble de minimale viktige forskjellene (minimal important differences) for hvert utfallsmål inkludert, som definert av «American Society of Clinical Oncology» (ASCO). Kliniske eksperter og leverandører gjennomgikk beskrivelsene som er presentert i rapporten. Det ble også forsøkt å involvere pasienter, uten at en lyktes med dette.

² ESHO - European Society for Hyperthermic Oncology

³ GRADE-Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation

Resultater

Kliniske effekter

Vurdering av behandlingseffekt er basert på studien EORTC RCT (NCT 00003052). Denne studien inkluderte 341 pasienter fra ni sentre i fire land (seks sentre i Tyskland, ett i Norge, ett i Østerrike og ett i USA). Pasientene ble randomisert enten til en intervensjonsgruppe som mottok fire sykluser av kjemoterapi i tillegg til regional varmebehandling neoadjuvant og etterfølgende den beste lokalbehandling (kirurgi og/eller radioterapi) og adjuvant kjemoterapi i tillegg til regional varmebehandling. Kontrollgruppen mottok samme prosedyre, men uten regional varmebehandling. Median oppfølgingstid for utfallsmålene rapportert i EORTC 2010 var 3 år i intervensjonsgruppen og 2.6 år i kontrollgruppen. Median oppfølgingstid i EORTC 2018 var 11.3 år.

Siden det kun ble inkludert én RCT og ti singlearm-studier ble det ikke foretatt en meta-analyse. Istedenfor ble det foretatt en deskriptiv analyse av dataene.

EORTC 2010 rapporterte 44% dødsfall i intervensjonsgruppen og 46% i kontrollgruppen, samt en hasard ratio (HR) for generell overlevelse på 0.88 (95% CI 0.64, 1.21). Median overlevelsestid var 6.6 år (95% CI 4.5, >10) i intervensjonsgruppen og 6.1 år (95% CI 3.8, >10) i kontrollgruppen. EORTC 2018 rapporterte om 54% dødsfall i intervensjonsgruppen mot 61% i kontrollgruppen. I denne studien ble det ikke rapportert HR eller median overlevelsestid for generell overlevelse.

EORTC 2018 rapporterte sykdomsspesifikk overlevelsestid median 15.4 år (95% CI 6.6, >17.0) i intervensjonsgruppen og 6.2 år (95% CI 3.2, 10.3) i kontrollgruppen og med en HR på 0.73 (95% CI 0.54, 0.98). Andelen av pasienter som døde på grunn av sykdom eller behandling var 48% i intervensjonsgruppen mot 58% i kontrollgruppen. Overlevelseshastighet i intervensjonsgruppen etter 10 år var 53% i intervensjonsgruppen mot 43% i kontrollgruppen med en forskjell i risiko (risk difference, RD) på 10% (95% CI -1, 21%).

EORTC 2010 rapporterte om en objektiv responsrate på 29% i intervensjonsgruppen og 13% i kontrollgruppen (RD 16%, 95% CI 6, 26%). EORTC 2018 rapporterte om en objektiv responsrate på 30% i intervensjonsgruppen og 13% i kontrollgruppen (RD 17%, 95% CI 7, 27%).

EORTC 2018 rapporterte om en HR for sykdomsfri overlevelse på 0.71 (95% CI 0.55, 0.93). Median varighet av sykdomsfri overlevelse var 2.8 år i intervensjonsgruppen (95% CI 2.0, 4.9) og 1.5 år i kontrollgruppen (95% CI 1.1, 2.1). Antallet av pasienter med sykdomsfri overlevelse etter to år var 58% i intervensjonsgruppen og 44% i kontrollgruppen (RD 14%, 95% CI 3, 24%). Etter fire år var disse tallene henholdsvis 42% og 35% (RD 7%, 95% CI -3, 17%).

EORTC 2018 rapporterte om en HR for progresjonsfri overlevelse på 0.65 (95% CI 0.49, 0.86). Median varighet av progresjonsfri overlevelse var 5.6 år (95% CI 2.9, 8.7) i intervensjonsgruppen og 2.4 år (95% CI 1.7, 4.2) i kontrollgruppen. Andelen pasienter med progresjonsfri overlevelse etter to år var 76% i intervensjonsgruppen og 61% i kontrollgruppen (RD 15%, 95% CI 6, 25%). Etter fire år var disse tallene henholdsvis 66% og 55% (RD 11%, 95% CI 1, 21%).

EORTC 2018 rapporterte at innen intervensjonsgruppen var det 9% som fikk foretatt en amputasjon versus 11% i kontrollgruppen (RD -2%, 95% CI -11, 7%).

Sikkerhet

For å vurdere sikkerhet ble resultater fra EORTC RCT og ti singlearm-studier inkludert. Singlearm-studiene ble publisert i 1995-2015 og inkluderte median 20 pasienter (range 6-97). Oppfølgingstiden strakk seg fra 8 måneder til 17.6 år.

EORTC 2018 rapporterte at antallet dødsfall på grunn av uønskede hendelser var 3.1% i intervensjonsgruppen og 1.2% i kontrollgruppen. (RD 2%, 95% CI -1, 5%). Median oppfølgingstid var 11 år. To av singlearm-studiene inkluderte data om død relatert til uønskede hendelser. I studien til Protsnitz og kollegaer fra 1999, døde 3.1% (95% CI 1, 9%) av pasientene på grunn av komplikasjoner innen median oppfølgingstid på 2.6 år. I studien til Hayashi og kollegaer fra 2015 var alle pasientene i live etter en gjennomsnittlig oppfølging på 10.9 år.

EORTC 2010 rapporterte om grad 3-4 hematologisk toksisitet, nefrotoksisitet, kardiotoxiskitet, nevrotoksiskitet, gastrointestinal toksisitet, infeksjoner, muskelskjelett- og bindevevs sykdommer, skader og generelle lidelser.

Aspekter relatert til det etiske, det organisatoriske, pasienten og det juridiske

Bruk av teknologi for regional varmebehandling krever at det opprettes spesialistsentre til å administrere tiltaket. Dette kan forårsake organisatoriske og etiske utfordringer på grunn av redusert tilgjengelighet. Å leve med en STS-diagnose har både økonomiske og sosiale konsekvenser for pasienten. Implementering av varmebehandlingsteknologi kan bidra til å øke disse konsekvensene. Fra et juridisk perspektiv kan varmebehandling kreve bruk av informert samtykke.

Pågående kliniske studier

Det ble identifisert tre pågående kliniske studier, inkludert en RCT (HyperTET NCT02359474) som sammenlikner varmebehandling og kjemoterapi med kjemoterapi alene, og to singlearm-studier (HYPROSAR NCT01904565, UMIN000013056). Det er ikke klart når disse studiene blir ferdige. EUnetHTA-teamet vil oppdatere rapporten når data fra disse studiene foreligger.

Refusjon ved varmebehandling i andre land

Det gis refusjon ved bruk av varmebehandling i visse kliniske sammenhenger i Tyskland, Sveits, Nederland, Italia, Polen og Tsjekkia. For andre europeiske land finnes det begrenset eller ingen informasjon. I USA gis refusjon for varmebehandling ved palliativ behandling, enten pasienter som behøver overflatisk varmebehandling eller for pasienter med livmorhalskreft som ikke tolererer kjemoterapi og som trenger dyp varmebehandling.

Diskusjon

Generell overlevelse ble valgt som hovedutfallsmål i denne vurderingen. I henhold til dette utfallsmålet ser det ut som at varmebehandling kombinert med kjemoterapi og radioterapi ikke gir vesentlige fordeler versus kjemoterapi og radioterapi alene. I EORTC 2010-rapporten oppnådde ikke resultatene terskelen for klinisk relevans satt av ASCO for HR og median overlevelsestid. Disse dataene på generell overlevelse er foreløpige data. Mer enn halvparten av pasientene var på dette tidspunkt fortsatt i live i kontrollgruppen. Det kan bety at forfatterne ennå ikke visste medianverdien på overlevelse, og at oppfølgingsperioden var for kort til å kunne observere noen effekt av varmebehandlingen.

I EORTC 2018 har forfatterne endret hovedutfallsmålet fra å rapportere generell overlevelse til sykdomsspesifikk overlevelse. Årsaken til endringen var at datasettet inkluderte en stor andel eldre pasienter som hadde økt risiko for død av andre årsaker.

Denne utfordringen i klinisk forskning er kjent, og har ført til en utvikling innen konkurrerende risiko-metodologi. Konkurrerende risiko innen medisinsk forskning oppstår når tiden til et sykdomsspesifikt endepunkt blir utelukket på grunn av død eller andre større helsemessige endringer av annen årsak. EORTC 2018 rapporterte en bedring i utfall når tiltaket var kombinert med varmebehandling, men det var ikke justert for konkurrerende risiko. Dette kan ha ført til feilaktige effektestimater. Når utfallet overlevelse ikke justeres for konkurrerende risiko, overestimerer man ofte resultatene.

Rundt 4% av pasientene døde av andre årsaker i EORTC 2018. Det er på det nåværende tidspunkt ingen retningslinjer innen statistisk metode for i hvor stor grad konkurrerende årsaker er problematiske og i hvilken grad dette kan føre til feiltolkede resultater. Svakheten i studien der konkurrerende risiko ikke er blitt kalkulert for kan også ha påvirket resultatene for progresjonsfri overlevelse og sykdomsfri overlevelse.

Dødsfall på grunn av uønskede hendelser var høyere i intervensjonsgruppen med to flere dødsfall per 100 pasienter (95% CI -1, 5%). I EORTC 2010 foreslo forfatterne at dette kunne skyldes suppresjon av benmargen. EORTC-studien rapporterte om alvorlige til livstruende uønskede hendelser innen flere kliniske kategorier. Varmebehandlingen økte blant annet risikoen for leukopeni. For andre toksiske hendelser var konfidensintervallet bredt og inkluderte verdier som pekte både mot økt og redusert skade. Alvorlige til livstruende uønskede hendelser ble rapportert i alle singelarm-studiene. Tilliten til resultatene for hvert av utfallsmålene på effekt ble vurdert som liten. For utfallet død på grunn av uønskede hendelser ble tilliten vurdert som liten og for de andre uønskede hendelsene ble tilliten vurdert som svært liten. De inkluderte studiene besvarte kun delvis forskningsspørsmålet i denne vurderingen. Flere av utfallsmålene som ble vurdert som særdeles viktig for å kunne ta kliniske beslutninger ble ikke undersøkt i de studiene som er tilgjengelig per dags dato.

Konklusjon

De påståtte fordelene ved varmebehandling for høy-risiko bløtvevssarkom kan verken bli bekreftet eller avvist utfra tilgjengelig forskning. Det var kun én RCT som undersøkte effekten av denne metoden. Denne studien fant forbedringer for sykdomsfri overlevelse, progresjonsfri overlevelse og sykdomsspesifikk overlevelse. Analysene justerte ikke for konkurrerende risiko, og effektestimaterne kan derfor være feilaktige. Det ble ikke funnet noen viktige effekter for korttids overlevelse. Effektestimaterne var svært upresise, både for kliniske forbedringer og skader av betydning. Ingen langtidsdata på generell overlevelse ble publisert. Videre forskning er derfor viktig.

Varmebehandling kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi kan føre til økt skade, inkludert død på grunn av uønskede hendelser og alvorlig leukopeni. Effektestimaterne er svært usikre.

Helseøkonomi

På grunn av usikkerhet vedrørende effekt og bivirkninger ved bruk av metoden ble helseøkonomiske beregninger ikke utført.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Høy-risiko bløtvevssarkom (STS) er en relativt sjelden, men alvorlig diagnose. Pasienter med diagnosen sarkom skal behandles under ledelse av et multidisiplinært team for sarkom. Metoden som er vurdert i EUnetHTAs rapport er regional varmebehandling i tillegg til konvensjonelle behandlingsformer for å kunne behandle STS. Vurderingen av behandlingseffekt er basert på resultater fra én randomisert studie. Generell overlevelse ble valgt som hovedutfallsmål i denne vurderingen. I henhold til dette utfallsmålet ser det ut til at varmebehandling kombinert med kjemoterapi og radioterapi ikke gir vesentlige fordeler versus kjemoterapi og radioterapi alene. Dataene for generell overlevelse er foreløpige data.

Påstanden om nytten av hypertermi ved behandling av høy-risiko STS kan med tilgjengelig kunnskap verken bekreftes eller avkreftes. Hypertermi kombinert med kjemoterapi og eller radioterapi kan føre til økt skade, inkludert død av uheldige hendelser og alvorlig leukopeni. Graden av sikkerhet vedrørende evidens for sikkerhet med hensyn til død av uheldig hendelse er lav og svært lav for andre uheldige hendelser. Det er identifisert tre pågående kliniske studier, inkludert en RCT som sammenligner varmebehandling og kjemoterapi med kjemoterapi alene, og to singelarm-studier. Det er ikke klart når disse studiene blir ferdige. EUnetHTA-rapporten vil bli oppdatert når data fra disse studiene foreligger.

Regional hypertermi som tillegg til annen behandling har vært i bruk ved kreftavdelingen ved Haukeland universitetssjukehus siden 1994, og benyttes i dag primært ved kurativ behandling av STS hvor primær kirurgi anses vanskelig. Avdelingen ønsker å styrke tilbudet om hypertermi for en selektert gruppe pasienter med høy-risiko bløtvevssarkom, slik at dette kan tilbys pasienter i hele Norge i tilfeller hvor det kan antas å oppnå bedre prognose/forlenget levetid.

Regional hypertermi vil bli et tillegg til konvensjonelle behandlingsformer. Fagdirektørene anbefaler at regional varmebehandling (hypertermi) ikke tas i bruk rutinemessig ved behandling av høy-risiko bløtvevssarkom. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for effekt og mulige bivirkninger ved denne behandlingen. Anbefalingen vil kunne tas opp til ny vurdering når resultater fra nyere studier foreligger. Inntil nye resultater foreligger, kan regional varmebehandling som tillegg til etablert behandling av høy-risiko sarkom inngå i kliniske studier.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Dokumentasjonen er ikke tilstrekkelig.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei

	Metode	Kommentar
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Nei
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja – sentralisering
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Om metoden anvendes ved Haukeland universitetssjukehus, er nødvendig kompetanse tilgjengelig.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ved Haukeland universitetssjukehus.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Sentralisering av tilbud.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei – foreløpig ikke til generell bruk. Metoden kan inngå i kliniske studier.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	EUnetHTA-rapporten vil bli oppdatert når resultater fra nye studier foreligger. Det er usikkert når det kan skje.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Forslag til nasjonal metodevurdering fra Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus, datert 6. oktober 2016
3. Lenke til EUnetHTA rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/EUnetHTA%20rapport.Hypertermia-for-soft-tissue-sarcoma_28102019.pdf
4. Lenke til norsk sammendrag av EUnetHTA rapport Regional hypertermi
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Norsk%20sammendrag%20EUnetHTA%20rapport%20regional%20hypertermi%20des%202019.pdf>

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 06. januar 2020

Sak til beslutning: ID2016_084 Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS)

Herved oversendes en sak til beslutning: «Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS) (ID2016_084)».

Det ble bestilt en hurtig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet på metoden i 12.12.2016 etter forslag fra Haukeland Universitetssykehus. Oppdraget ble løst som en hurtig metodevurdering av effekt og sikkerhet produsert i det europeiske HTA-samarbeidet EUnetHTA.

Folkehelseinstituttet ble av Bestillerforum RHF den 18.11.2019 bedt om å utarbeide et sammendrag på norsk av den foreliggende EUnetHTA-rapporten.

Vedlagt er EUnetHTA rapporten og norsk sammendrag fra Folkehelseinstituttet.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Forslag til nasjonal metodevurdering

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): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Olav Mella

Telefonnummer:

55972069

E-postadresse:

olav.mella@helse-bergen.no

Sted og dato:

Haukeland Universitetssykehus, 6. Oktober 2016

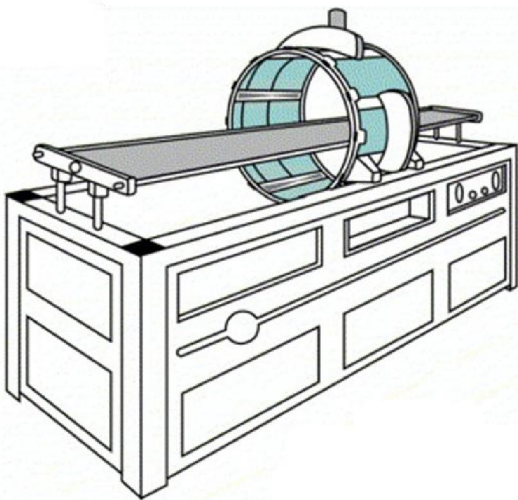
1. Tittel på bestillingen:

Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden innebærer regional oppvarming av solide svulster til ca 42 grader °C i 60 minutter ved hjelp av radiobølger (med frekvenser på 100 eller 85 MHz) fra en Pyrexar BSD Sigma applikator (se figur under). Oppvarmingen kombineres vanligvis med kjemoterapi eller/og radioterapi for å forsterke effekten på svulstvevet. Pasienten ligger i en hengekøye som løper igjennom applikatoren som kan reguleres langs lengdeaksen avhengig av lokalisasjonen til svulsten, slik at applikatoren omslutter kroppsdelen som skal behandles. Applikatoren finnes i en sirkulær utgave (Sigma 60) og en mindre med elliptisk tverrsnitt (Sigma Eye) for optimal tilpasning. Oppvarmingen skjer ved at radiobølger sendes fra multiple antenner plassert i periferien langs applikatorens omkrets, og styres i retning av svulsten. En vannbolus (fylt vannpose) mellom applikator og pasient besørger overføring av radiobølgene. Temperaturmålere brukes til å monitorere/regulere temperaturen underveis. Behandlingen i applikatoren tar ca 1,5 time. I tillegg kommer forberedelser og evt. intravenøs kjemoterapi, slik at hele prosedyren vanligvis tar 3-4 timer.

Hypertermi utøver en direkte cytotoxisk effekt på kreftceller som fører til celledød, men virker også potenserende på kjemoterapi ved å bidra til øket frigjøring av cellegift fra blodet til svulstvevet, og på strålebehandling ved bl.a. å hemme kreftcellenes evne til selvreparasjon etter strålepåvirkning. Videre vil hypertermi stimulere til en systemisk immunrespons rettet mot kreftceller via aktivering av «heat shock proteins», spesielt Hsp70. Sistnevnte er antatt forklaring på at hypertermi kan ha effekter utover rent lokale virkninger i vevet som oppvarmes.



Pyrexar BSD Sigma applicator for regional hyperthermia



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?)

Regional hypertermi ble implementert ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus i 1994. Regional hypertermi benyttes primært i dag ved kurativ behandling av høy-risiko bløtvevssarkom hvor primær kirurgi ansees som vanskelig. Hypertermi kombineres med både kjemoterapi og strålebehandling, og administreres før og evt. etter kirurgi for å redusere omfanget av den kirurgiske reseksjonen, samt redusere risiko for tilbakefall.

Tillegg av regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom i kombinasjon med kjemoterapi pre- og postoperativt har i en randomisert fase III studie (EORTC62961) vist en 5-års lokal progresjonsfri overlevelsesgevinst på 11 % (51 % versus 40 %). Nylig presenterte data for langtidsoppfølging viser en totaloverlevelsesgevinst på 11 % etter 9 år (54 % vs. 43 %) sammenlignet med kjemoterapi alene. På bakgrunn av sistnevnte ønsker avdelingen å styrke tilbudet om hypertermi for en selektert gruppe pasienter med høy-risiko bløtvevssarkom, slik at dette kan tilbys pasienter i hele Norge i tilfeller hvor man kan antas å oppnå bedre prognose/forlenget levetid.

Regional hypertermi vil videreføres og benyttes som tilleggsmodalitet til dagens behandling med kirurgi, kjemoterapi og radioterapi og vil bli tilbudt utvalgte pasienter med bløtvevssarkom med høy risiko for tilbakefall. Dagens behandlingstilbud til sarkompasienter er i tråd med nasjonale anbefalinger for sarkom, og regional hypertermi vil bli et supplement som inngår i disse retningslinjene.

4. Hva gjelder forslaget?

	Ja	Nei
En helt ny 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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☒	☐

Ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus, har regional hypertermi kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt brukt siden 1994, primært i forbindelse med kliniske studier for ulike tumordiagnoser (bløtvevssarkom, livmorhalskreft, endetarmskreft). Hypertermigruppen i Bergen deltok bl.a. i en fase III-studie i regi av European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC, hvor 20 pasienter fra Bergen og Oslo inngikk i studiegruppen fra Haukeland universitetssykehus.

For høy-risiko bløtvevssarkom finnes det dessuten et eget pilotprosjekt («Trimodalstudie») hvor pasienter har blitt inkludert siden 2007 (da EORTC-studien ble stengt for inklusjon). Her kombinerer man hypertermi med både neoadjuvant kjemoterapi og neoadjuvant radiokjemoterapi ved lokalavanserte bløtvevssarkom med høy risiko for tilbakefall/metastasing. Protokollen er åpen for skandinaviske pasienter.

Fase III-studien og pilotprosjektet er beskrevet som behandlingsalternativ i Nasjonalt handlingsprogrammet med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom, versjon 3/2015, kapittel 6.2.7.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | ☐ |
| Medisinsk utstyr/teknologi | ☒ |
| Prosedyre | ☒ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☒ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

Regional hypertermi innebærer at det appliseres radiobølger via en Pyrexar BSD Sigma applikator til en svulst, slik at denne varmes opp til >42 grader i minst 60 minutter. Temperaturen i svulsten blir monitorert via innlagte temperatursonder i svulst eller i naturlige åpninger i nærhet av svulsten (blære, rektum). Behandlingen foregår i et spesialbygget rom og administreres av personale med spesialkompetanse innen hypertermi (kreftlege, fysiker, stråleterapeut).

Regional hypertermi blir ikke brukt som kreftrettet behandling alene, men kombineres med kjemoterapi og/eller radioterapi for å forsterke effekten av disse behandlingsmodaliteter. I den forbindelse brukes samme kjemoterapiregimer og radioterapiregimer som man også ville brukt uten tillegg av hypertermi, d.v.s ingen nye medikamenter eller spesielle strålebehandlingsplaner er nødvendig.

6. Metodens bruksområde:

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

Metoden forutsetter kompetanse innen flermodal kreftbehandling, og krever tilstedeværelse av onkolog, ortopedisk kirurg, medisinsk fysiker samt stråleterapeuter med spesialutdanning innen hypertermi. Virksomheten er derfor knyttet til en høyspesialisert Kreftavdeling ved et Universitetssykehus.

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

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Regional hypertermi involverer ikke-ioniserende stråling i form av radiobølger som appliseres via antenner i en applikator. Selve behandlingsrommet er skjermet slik at radiobølgene ikke forstyrrer annet teknisk utstyr. Radiofrekvent stråling i området 75-140 MHz faller inn under virkeområdet til *Lov om strålevern og bruk av stråling*. I forskriftene om strålevern fremgår at relevante retningslinjer fra den internasjonale kommisjonen for beskyttelse mot ikke-ioniserende stråling (ICNIRP) skal følges. Eksponering skal i prinsippet holdes så lavt som mulig, og der foreligger egne verneretningslinjer for opphold i skjermrommet. Radiobølgene som benyttes ved regional hypertermi ansees å innebære lav risiko for pasienten eller personalet, og godkjent personale kan på ethvert tidspunkt gå inn i behandlingsrommet til pasienten etter behov. Temperatur, smerter og andre vitalia (puls, blodtrykk, oksygenmetning) overvåkes kontinuerlig via monitoreringsutstyr som kommuniserer med apparatur utenfor det isolerte skjermrommet.

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

Metoden gjelder onkologiske pasienter, nærmere spesifisert pasienter med lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom uten metastaser og som får regional hypertermi i kurativ hensikt, som tillegg til medikamentell kreftbehandling, strålebehandling og kirurgi.

Der er ingen metoderelaterte helseskadelige konsekvenser for personalet som appliserer behandlingen, ei heller for pårørende.

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

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

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Hovedproblemstilling:

- Om regional hypertermi som tillegg til kjemoterapi og strålebehandling ved lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom skal være etablert som standard metode til utvalgte pasienter der publiserte data indikerer nytte i forhold til sykdomsfri overlevelse/bedret prognose. Behandlingen er ekstra aktuell i tilfeller der man ellers neppe vil oppnå fri margin ved kirurgisk fjernelse av svulsten, eller dersom operasjon alene ville være svært mutilerende (f.eks. innebære amputasjon).

Underproblemstillinger:

Regional hypertermi kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi ved lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom tenkes benyttet i tråd med resultater fra den randomiserte EORTC-undersøkelsen. For å styrke kunnskapsgrunnlaget vil disse inkorporeres i en ny prospektiv studie som skal utarbeides ved Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus, i samarbeid med det nasjonale sarkommiljøet samt Skandinavisk Sarkomgruppe.

Det planlegges parallelle forskningsprosjekter i samarbeid med forskningsgrupper lokalt, nasjonalt og skandinavisk for å øke forståelsen omkring mekanismene ved regional hypertermi, samt for å undersøke mulige biomarkører som kan bidra til seleksjon av pasienter som vil ha størst nytteeffekt av denne ressurskrevende metoden.

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

Metoden er allerede i bruk for utvalgte pasienter, men er svært ressurskrevende og behøver å styrkes dersom man realisere de positive resultatene fra EORTC-studien. Videreføring av virksomheten, kompetansedeling og daglig drift krever forutsigbar refusjon for å trygge det økonomiske grunnlaget. Det skal tilstrebes lik tilgang til metoden for alle norske sarkompasienter som fyller kriteriene, og også for utvalgte pasienter i Skandinavia i tråd med nasjonalt handlingsprogram og Skandinavisk Sarkomgruppes anbefalinger (SSG). Det arbeides med en søknad om Nasjonal kompetansetjeneste for regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom ved Haukeland Universitetssykehus, hvilket styrker begrunnelsen for at metoden bør derfor gjennomgå offisiell metodevurdering.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom er per definisjon en aggressiv og alvorlig kreftsykdom. Totaloverlevelse for de 341 pasientene inkludert i EORTC-studien var etter 5 år 63 % i hypertermi-gruppen og 51 % i gruppen som fikk kjemoterapi alene. Etter 9 år var 54 % i live i hypertermi-gruppen, mot bare 43 % i kontrollgruppen. Tallene illustrerer den dårlige prognosen for denne selekterte pasientkohorten hvor metoden primært benyttes. Regional hypertermi kan bidra til økt overlevelse og representerer dermed et sårt tiltrengt tilskudd til det terapeutiske armamentarium for tilfeller av høy-risiko bløtvevssarkom.

Forventet effekt

Som dataene fra den randomiserte studien for høy-risiko bløtvevssarkom illustrerer, synes det å være en ca. 11 % overlevelsesgevinst ved å addere regional hypertermi til kjemoterapi i en adjuvant setting. I kreftssammenheng er dette lovende data for en pasientgruppe hvor andre fremskritt dessverre har latt vente på seg. For å øke sjansen for lokal sykdomskontroll benyttes strålebehandling som tillegg til kirurgi etter standard retningslinjer. Strålebehandlingen vil imidlertid ikke gi bedret totaloverlevelse. Indikasjonen og stråledosen styres i stor grad av kvaliteten på den kirurgiske marginen. Termokjemoterapi i den preoperative fasen vil kunne føre til reduksjon i tumorvolum og fasilitere komplett kirurgisk fjernelse av tumor med fri margin slik at omfanget av det kirurgiske inngrepet kan reduseres. Mindre mutilerende kirurgi kan bety forskjellen mellom f.eks. å spare en ekstremitet istedenfor å amputere. Videre kan behovet for høye stråledoser og derved potensielt alvorlige sen-effekter av strålebehandling begrenses.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Sikkerhet for både pasient og personalet ved benyttelse av ikke-ioniserende radiobølger til hypertermibehandling ivaretas ved at relevante kapitler i strålevernforskriftene følges (jfr. pkt 7 over). Metoden er tidkrevende men praktisk gjennomførbar. Pasienten ligger i et skjermet rom i en applikatorenhet spesialdesignet for regional hypertermi. Personalet har til enhver tid direkte kontakt med pasienten og mulighet for å gå inn i rommet, justere behandlingen eller om nødvendig avbryte behandlingen dersom uakseptabelt ubehag. Behovet for skjermet rom er hovedsakelig forstyrrelser fra andre elektriske apparater av radiobølgene som appliseres, ikke fordi metoden innebærer helsefare for personalet. For pasienten kan lokal oppvarming medføre smerte i det affiserte området, og systemiske smertestillende medikamenter brukes ved behov. I de sjeldne tilfeller behandlingen avbrytes er smerte som regel hovedårsak. Den lokale oppvarmingen medfører samtidig en oppvarming av hele pasienten som kan få hetebyer og ofte kraftig svette. Oppvarmingen kan således medføre en generell stressbelastning for kroppen, og pasientenes allmenne status og evt. komorbiditet undersøkes i forkant slik at det sikres at viktige organer (hjerte, nyrer osv.) er velfungerende. Videre kan det oppleves som ubehagelig for pasienten å ligge stille i ca 1,5 timer i applikatoren, og også trykket fra vannbolusen som omslutter kroppen kan gi ubehag. Andre bivirkninger pasientene kan oppleve etter behandlingen er avsluttet er smerter i oppvarmet område, vevshenfall/nekrose i oppvarmet vev, brannsåre i hud, infeksjon, tretthet/fatigue, kvalme og feber. En sjelden gang forekommer irritasjon av nerver beliggende i det oppvarmede området som kan medføre forbigående nerveutfall. I kombinasjon med kjemoterapi vil benmargsfunksjonen påvirkes slik at immunforsvaret reduseres, og denne virkningen kan forsterkes av hypertermi. I den randomiserte EORTC-studien var der utover dette ingen signifikant øket toksisitet i hypertermigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Risiko for alvorlige bivirkninger ansees derved som lav for denne metoden.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

10-20/år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

1 behandling med hypertermi krever samarbeid mellom stråleterapeut, sykepleier, hypertermilege, evt. kirurg samt fysiker; samlet tidsbruk for å gi 1 behandling er 3-4 timer. Prosedyren er ressurskrevende både med hensyn på bemanningsbehov og når det gjelder bruk av avansert utstyr til å gjennomføre og monitorere behandlingen. Videre forutsettes bruk av fasiliteter på kreftavdelingens poliklinikk og sengeavdeling. I ovennevnt fase III-studie er samlet antall hypertermibehandlinger 16 per pasient (8 preoperativt og 8 postoperativt). Regional hypertermi gis to ganger ukentlig parallelt med kjemoterapi hver 3. uke. Pasienten er inneliggende de dagene termokjemoterapi gjennomføres.

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

Regional hypertermi er allerede nevnt som behandlingsalternativ i dagens nasjonale handlingsprogram for behandling av sarkom. Videre er metoden og resultater (inklusive langtidsdata fra EORTC-studien) presentert på nasjonale og skandinaviske sarkommøter. Hvordan metoden skal implementeres i retningslinjene vil bli gjenstand for diskusjoner i det nasjonale sarkommiljøet i Norge, samt i Skandinavisk Sarkomgruppe. Om metoden utvikles videre og det tilknyttes nye forskningsprosjekter vil det nasjonale handlingsprogrammet oppdateres tilsvarende.

13. 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.)

Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment: present status and next questions.

Issels R, Lindner LH. Curr Opin Oncol. 2016 Sep;28(5):447-52. doi: 10.1097/CCO.0000000000000316.

Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study.

Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Lancet Oncol. 2010 Jun;11(6):561-70. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1. Epub 2010 Apr 29.

WG Kraybill, J Harris, IJ Spiro

Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J Clin Oncol, 24 (2006), pp. 619–625

J van der Zee, D Gonzalez Gonzalez, G van Rhoon

Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective randomized, multicenter trial. Lancet, 355 (2000), pp. 1119–1125

Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives.

Seifert G, Budach V, Keilholz U, Wust P, Eggert A, Ghadjar P.

Radiat Oncol. 2016 Apr 30;11:65. doi: 10.1186/s13014-016-0639-1. Review

Evaluation of power and phase accuracy of the BSD Dodek amplifier for regional hyperthermia using an external vector voltmeter measurement system.

Kongsli J, Hjertaker BT, Frøystein T.

Int J Hyperthermia. 2006 Dec;22(8):657-71.

A thermometry system for quality assurance and documentation of whole body hyperthermia procedures.

Hjertaker BT, Frøystein T, Schem BC.

Int J Hyperthermia. 2005 Feb;21(1):45-55.

Hyperthermia in combined treatment of cancer.

Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Lancet Oncol. 2002 Aug;3(8):487-97. Review

First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma.

Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, Uitterhoeve AL, de Wit R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J. Cancer. 2005 Aug 15;104(4):763-70.

G Wiedemann, S Roszinski, A Biersack, C Weiss, T Wagner

Local hyperthermia enhances cyclophosphamide, ifosfamide and cis-diamminedichloroplatinum cytotoxicity on human-derived breast carcinoma and sarcoma xenografts in nude mice. J Cancer Res Clin Oncol, 118 (1992), pp. 129–135

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

Produsent av behandlingsanlegget er Pyrexar Medical (www.pyrexar.com , Salt Lake City, Utah, USA), tidligere BSD Medical.

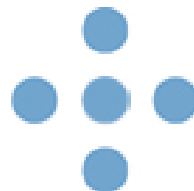
Vår leverandør (som distribuerer Pyrexar Medical / BSD produkt i Europa) er Dr. Sennewald Medizin-Technik (www.sennewald.de , München, Tyskland).

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

Pyrexar sine anlegg for regional hypertermi som markedsføres i Europa er CE-merket.

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

Det søkes parallelt om etablering av nasjonal behandlingstjeneste for regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom ved Haukeland Universitetssykehus.



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 021-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 7. februar 2020. Det er ferdigstilt to nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det fem «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 7. februar 2020 tas til orientering.

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 7. februar 2020 –
konfidensiell

Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Absolutt prognosetap (APT)	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft		600 000	Ja
Lemtrada	Alemtuzumab	MS		Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE		2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom		400 000	Ja
Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje		850 000	Ja
Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje		2,1 mill	Nei
Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor		750 000	Ja
Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft		660 000 - 850 000	Nei
Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje		Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon		NA	Ja
Halaven	Erubilin	Brystkreft		600 000	Ja
Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft		1,25 mill	Nei
Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft		1,4 mill	Nei
Tecfidera	Dimetylfumarat	MS		85 000	Ja
Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft		1,3 mill	Ja
Aubagio	Teriflunomide	MS		Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis		Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje		760 000	Ja
Copaxone	Glatirmeracetat	MS		Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Lynparza	Olaparib	Ovariekreft		877 000	Ja
Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom		900 000	Ja
Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom		900 000	Ja

Plegridy	Pegylert interferon	MS		Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Zydelig	Idelalisib	KLL		NA	Ja
Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom		675 000	Ja
Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt		760 000 - 780 000	Ja
Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom		560 000 - 600 000	Ja
Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL		285 000	Ja
Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje		810 000	Ja
Imbruvica	Ibrutinib	KLL		588 000	Ja
Xofigo	Radium 223	Prostatakreft		630 000 - 830 000	Ja
Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel		Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Praxbind	Idarucizumab	Antidot		Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Cosentyx	Secukinumab	AS		Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi		NA	Nei
Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom		1,45 mill	Nei
Otezla	Aprimelast	Psoriasis		450 000- 500 000	Nei
Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt		550 000- 600 000	Nei
Imbruvica	Ibrutinib	MCL		NA	Nei
Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose		1,75 mill	Nei
Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse		NA	Nei
Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft		Ca 1 mill	Nei
				Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	
Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt			Ja
Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft		1,10 mill	Ja
Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative		1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)

		Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.		Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	
Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir				Ja
Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft		1,58 mill	Nei
Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant		NA	Nei
Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel		NA	Kan inngå i LIS anbud
Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel		NA	Kan inngå i LIS anbud
Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel		NA	Kan inngå i LIS anbud
Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel		NA	Kan inngå i LIS anbud
Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C		NA	Ja, ved genotype 1
Epclusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2		340 000	Ja
Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC		NA	Ja
Tagrisso	Osimertinib	NSCLC		1,07 mill	Nei
Arzerra	Ofatumumab	KLL		NA	Ja
Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose		2,5 mill	Nei
Zinbryta	Daclizumab	MS		NA	Ja
Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering		1 162 111	Ja
Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.		605 097 – 2 313 866	Ja
Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje		949 940	Ja
Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom		NA	Nei
Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje		900 000	Ja
Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt		NA	Ja
Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom		590 000	Ja
Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt		NA	Ja
Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom		639 000	Ja
Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom		NA	Ja
Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje		518 000 – 1 370 000	Ja
Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje		1 800 000	Ja
Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft		1 400 000	Nei
Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje		9 700 000	Nei
Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje		837 000	Ja

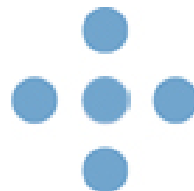
Afstyla	Lonoctocog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi		NA	Ja
Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	ca 14 QALY	1 400 000	Ja
Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Ikke kvanitifisert	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose	ca 12 QALY		Ja
Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkelcancer 2. linje	12-15 QALY		Nei
Spinraza	Nusinersen	Spinal mukselatrofi	47-71 QALY	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3		Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3		Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	15-18 QALY	640 000	Ja
Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	32-36 QALY	NA	Ja
Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	14 QALY	1 040 000	Nei
Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	17,5 QALY	1 282 000	Nei
Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	Ikke kvanitifisert	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	7-8 QALY	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	11 QALY	NA	Nei*
Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	7,5 QALY	798 869	ja*
Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	12-14 QALY	1 230 000	ja*
Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	8-10 QALY	?	ja
Adcetris	Brentuxsimab vedotin	Hodgkins lymfom	22 QALY	646 000 NOK	ja
Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	15 QALY	NA	ja (inkl.LIS anbud)
Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	3 QALY	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	14 QALY	874 018	ja
Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	14,5*-15** QALY	780 000*/750 000**	nei
Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	14 QALY	NA*	ja
Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	12-14 QALY	NA**	ja***/nei****
Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA	NA*	ja

Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	14,4 QALY	1 700 000	nei
Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	NA	nej**
Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	14 QALY	2 000 000	ja
Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	16,1 QALY	1 490 000	ja
Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	26 QALY	1 800 000	nej**
Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA	NA*	na**
Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	NA	Ja (til anbud)
Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	8 QALY	NA*	Nei
Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA	NA*	Nei
Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA	NA*	ja
RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	< 1 QALY	3 600 000	nei
Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA	NA*	Ja til anbud
Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	16 QALY	NA	ja
Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA	NA*	Nei
Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	NA*	nei
Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir	HIV	NA	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	9 QALY	1 520 000	Nei
Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	4 QALY	1 550 000	Nei
Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	28 QALY	590 000	ja

Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	NA	nei
Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	14 QALY	1 077 000	nei
Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA	NA*	nei
Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	16 QALY	760 000	nei
Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	na	nei
Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	13,3 QALY	330 000 - 2 300 000*	ja
Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	na	ja
Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	na	ja
Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	8-12 QALY	na	ja
Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	51 QALY	650 000	ja
Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	49 QALY	14 millioner	nei
Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	14,5 QALY	1, 14 millioner	nei
Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	11 QALY	na*	nei
Zytiga	abirateron	prostatakreft	7 QALY	1 036 000	nei
Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	13 QALY	1,14 millioner	nei
Kineret	anakinra	Still's sykdom	na	na*	ja
keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	10 QALY	na	ja***
keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na	na*	ja**
Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	na	*	nei
Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	na	nei
Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	na	ja***
Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	2 QALY	1,3 - 2,0 mill	ja*
Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	na	nei
Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	na	nei
Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	na	nei
Veyvondi	vonico alfa	Von Willebrands sykdom	na	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
Pifeltro	Doravirin	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud

Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	20 QALY	> 11 millioner	ja**
Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	14,3 QALY	1,4 millioner	nei
Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	43 QALY	1,2 millioner	ja
Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	na	ja***
Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na	na	ja
Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	15 QALY	666 000*	ja
Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	na	ja**
Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	11 QALY	na	ja***
Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	11-14 QALY	404 000	ja
Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	na	ja
Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	15-16 QALY	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	nei
Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	15-16 QALY	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	nei
Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	na	ikke besluttet enda
Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	12-14 QALY (fra tidlige medodevurdering)	na	ja*
Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	19 QALY	620 000	ja
Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	NA	ja
Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med	NSCLC, førstelinje	16 QALY	1, 2 mill*	nei
Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	na	ja
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	9-10 QALY	490 000*	ja
Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	na	ja*
Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	na	nei
Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	na	nei
Stelara	ustekinumab	UC	na	na	ja*
damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	na	ja
durvalumab	Imfinzi	NSCLC	9-11 QALY	520 000	ja

dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	13 QALY	890 000	ja
brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	na	ja
nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	15 QALY	na	ja
palbociklib	Ibrance	ca mammae	17 QALY	1 300 000	ja
ribosiklib	Kisquali	ca mammae	13-14 QALY	1 400 000	ja
ribosiklib	Kisquali	ca mammae	13-14 QALY	1 400 000	ja
niraparib	Zejula	underlivskreft	12 QALY	na	nei
Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	15-16 QALY	**420 000/570 000	ja
Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	8 - 12 QALY	2 700 000	ja*
Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	na	ja
Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)	15-18 QALY		nei
Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	14 QALY	560 000	ja
Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na	na*	nei
Emplicity	elotuzumab	myelomatose	8-12 QALY	na	nei
Takhzyro	Lanadelumab	arvoverført angioødem	na	na*	nei
Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	na	(minst?) 2,4 millioner*	ikke besluttet enda
Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura		3,2 - 3,7 millioner	ikke besluttet enda
Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne	9,6 QALY		ikke besluttet enda
Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	na	ikke besluttet enda
Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	21 QALY	840 000	ikke besluttet enda
Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	17 QALY*	na**	ikke besluttet enda



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 22 - 2020 Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2019

Formål

Det er tidligere besluttet at det skal legges fram en årlig oppsummering fra Beslutningsforum for nye metoder, som en tilbakemelding til styrene i de regionale helseforetakene. I den forbindelse vises det til møtet i Beslutningsforum for nye metoder 15. juni 2015, jf. *sak 31-2015 Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2014*.

Sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder har utarbeidet utkast til en kortfattet årsoppsummering for 2019 som oversendes vedlagt denne saken.

Forslag til beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner *Årsoppsummering 2019* (evt. med de endringer som kom frem under behandling av saken)

Stjørdal, 14. februar 2020

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Utkast til årsoppsummering 2019 – Beslutningsforum for nye metoder



Sak 22 - 2020 Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2019

Årsoppsummeringen publiseres når den er ferdigstilt.



Møtedato: 24. februar 2020

Vår ref.:
2020/215

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 023 - 2020 Eventuelt