

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Grev Wedels plass 5, 6. etg. Møterom Rosmersholm.

Tidspunkt: Mandag 18. mars kl. 09:30-11:00

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Folkehelseinstituttet v/ Forsker Gunhild Hagen (Sak 35-19)
Folkehelseinstituttet V/ Professor Per Olav Vandvik (Sak 35-19)
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 34-19 Protokoll fra møte 25. februar 2019. *Til godkjenning.*

NYE METODER

- Sak 35-19 Rapport ID2018_003_Patent foramen ovale (PFO)-lukning ved kryptogent slag. Rapport ferdigstilt og gjennomgang ved Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 36-19 Forslag ID2019_022_Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi. Revurdering. *Til drøfting.*
- Sak 37-19 Metodevarsel ID2019_024_Pomalidomib (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomib. *Til drøfting.*
- Sak 38-19 Metodevarsel ID2019_025_Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals. *Til drøfting.*
- Sak 39-19 Metodevarsel ID2019_026_Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). *Til drøfting.*
- Sak 40-19 Metodevarsel ID2019_027_Emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn. *Til drøfting.*
- Sak 41-19 Metodevarsel ID2019_028_Ibalizumab til behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon. *Til drøfting.*
- Sak 42-19 Metodevarsel ID2019_029_Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft. *Til drøfting.*
- Sak 43-19 Metodevarsel ID2019_030_Ranibizumab (Lucentis) til behandling av non-proliferativ og proliferativ diabetisk retinopati. *Til drøfting.*
- Sak 44-19 Metodevarsel ID2019_031_Fluciklovin (Axumin) til diagnostikk og oppfølging av gliom. *Til drøfting.*
- Sak 45-19 Forslag ID2018_114_Lopitamid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Oppfølging av Sak 179-18 (Bestillerforum RHF 19.11.2018). *Til drøfting.*
- Sak 46-19 Forslag ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi. Oppfølging av Sak 174-18 (Bestillerforum RHF 22.10.2018). *Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.*
- Sak 47-19 Metoder som inkluderer bruk av nye diagnostiske tester. Sak utsatt fra møtet 25. februar 2019. Orientering ved Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 48-19 Oppdrag om hurtig metodevurderinger som ledd i EUnetHTA samarbeidet. *Notat fra Folkehelseinstituttet. Til informasjon.*
- Sak 49-19 Forslag ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). Oppfølging av Sak 21-19 (Bestillerforum RHF 25.02.2019).
- Sak 50-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 25. februar 2019.

mandag 25. februar 2019, 15:45 til 17:00
Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen

Deltakere

Deltakere

Geir Tollåli (Leder av Bestillerforum RHF. Fagdirektør, Helse Nord RHF) , Baard-Christian Schem (Fagdirektør, Helse Vest RHF (På telefon)) , Henrik Andreas Sandbu (Fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF) , Ingvild Grendstad (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Hege Wang (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Elisabeth Bryn (Enhetsleder, Statens legemiddelverk) , Camilla Hjelm (Seniorrådgiver, Statens legemiddelverk) , Kåre Birger Hagen (Fagdirektør, Folkehelseinstituttet) , Øyvind Melien (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet) , Kjetil Istad (Administrerende direktør, Sykehusinnkjøp HF.) , Asbjørn Mack (Rådgiver, Sykehusinnkjøp HF, LIS) , Michael Vester (Spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF) , Sabrina Johannessen (Rådgiver, Helse Vest RHF) , Ellen Nilsen (Enhetsleder, Sekretariatet Bestillerforum RHF)

Kopi

Jan Frich , Hanne Husom Haukland , Gunn Fredriksen , Thomas Grydeland , Lene K. Juvet , Trygve Ottersen , Ingrid Espe Heikkilä , Hege Stugård Bue , Torunn Janbu , Sissel Husøy , Hanne Sterten , Inger Mette Nilstad , Nora Gamst , Lilly Shi , Karianne Mollan Tvedt , Randi Midtgard Spørck

Møteprotokoll

Sak 19-19

Protokoll fra møte 28.januar 2019 - til godkjenning

Protokoll fra møtet 28. januar 2019 ble tatt til orientering og godkjent med merknad til Sak 11-19 og 12-19. Oppdatert protokoll publiseres.

Sak 20-19

Forslag ID2019_008_Trykkssensitiv kompresjonsplate (Sensitive Sigma Paddle) under mammografi

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 21-19

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

Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?

Har Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet ytterligere innspill i forhold til hvordan saken bør håndteres videre?

Beslutning:

Bestillerforum RHF uttrykker at det i samsvar med intensjonene for systemet Nye metoder skal være en vei inn i spesialisthelsetjenesten for alle metoder. I tråd med dette er det derfor riktig at saker om teknologi som foreslås brukt i nasjonale screeningprogram blir vurdert i Nye metoder.

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet for innspill i saken.

Sak 22-19

Forslag ID2019_010_Avenlumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom. Revurdering

Beslutning:

Forslag om revurdering av avenlumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom blir tatt opp igjen i Bestillerforum RHF dersom det blir gitt en betydelig prisrabatt som vil gjøre det formålstjenelig å gjøre en nasjonal metodevurdering.

Sak 23-19

Metodevarsel ID2019_011_ Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt dersom det er tilstrekkelig datagrunnlag. Dersom datagrunnlaget ikke er tilstrekkelig gjøres en forenklet metodevurdering.

Sak 24-19

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

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ravulizumab til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Sak 25-19

Metodevarsel ID2019_013_ Trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trifluridine / tipiracil (Lonsurf) til behandling av kreft i magesekken.

Sak 26-19

Metodevarsel ID2019_014_ Ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn

Beslutning:

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn.

Sak 27-19

Metodevarsel ID2019_015_ Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk eksem hos pasienter fra 12-17 år

Beslutning:

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

Sak 28-19

Metodevarsel ID2019_016_Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi

Beslutning:

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituximab til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi.

Bestillerforum RHF ber samtidig Statens legemiddelverk om på nytt å kontakte firma og gjøre en forenklet metodevurdering på ID2015_010_Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi av voksne med Waldenströms makroglobulinemi.

Sak 29-19

Metodevarsel ID2019_017_Hydrokortison (Alkindi) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

Beslutning:

En kostnads- og effektvurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for hydrokortison (Alkindi) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år).

Sak 30-19

Avbestilling av tre oppdrag tidligere gitt til Statens legemiddelverk.

Saken ble tatt til orientering og nettsidene oppdateres med aktuell informasjon. Et oppdrag avbestilles da firma har trukket søknad om MT mens for de to andre oppdragene har firma fått avslag på sin søknad om MT.

Sak 31-19

Behov for samhandling mellom Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområde

Bestillerforum RHF var positive til orienteringen / forslagene som ble presentert i møtet. Folkehelseinstituttet er opptatt av å styrke samarbeidet med Sykehusinnkjøp HF langs hele prosessen fra metodevarsel og til en eventuell revurdering av metoden på et senere tidspunkt. Folkehelseinstituttet arbeider med et prosjekt på "Utvikling av metodevurderinger". Her er det forslag om en mer utvidet prosess før sakene kommer til Bestillerforum RHF og at Sykehusinnkjøp HF gir innspill tidlig i prosessen.

Sak 32-19

Metoder som inkludere bruk av nye diagnostiske tester

Saken tas opp igjen på møtet i Bestillerforum RHF 18. mars 2019.

Sak 33-19

Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

Saksnummer: 35-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	11.03.2019

Rapport: ID2018_003_Patent Foramen Ovale (PFO) lukking, platehemming eller antikoagulasjon for oppfølging av kryptogent hjerneslag

- Til utkvittering hos Bestillerforum RHF
- Folkehelseinstituttet ønsker å presentere rapporten for Bestillerforum RHF under møtet.

Saksnummer 36-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_022_ Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av pasienter med ikke småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 uttrykk og som tidligere har mottatt kjemoterapi- revurdering (forslagsskjema)

Kort om metoden fra forlagsskjemaet:

- Forslagsstiller: Bristol-Myers Squibb
- Metoden har tidligere blitt vurdert av Legemiddelverket, og fikk «nei» beslutning i Beslutningsforum den 02.02.2018. Se [ID2017_092](#).
- Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft har blitt revidert siden den gang. Handlingsprogrammet anbefaler ikke å gi immunterapi utover 24 måneder. Kortere behandling kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger.
- I den opprinnelige metodevurderingen var antagelsen om «behandling til progresjon uten maksimal lengde på behandling» lagt til grunn for SLVs analyse, da det ikke forelå en begrensning i behandlingens lengde slik det nå er anbefalt.
- BMS ønsker derfor en revurdering av kostnadseffektiviteten av metoden etter ny anbefaling om maksimal behandlingens lengde. Foruten behandlingens lengde foreligger det ingen ny informasjon som anses å være vesentlig.
- SLV estimerte relevant pasientgrunnlag til 78 personer i år 5. BMS mener at estimatet ligger rundt 30 pasienter.
- Budsjettkonsekvenser for 78 pasienter er estimert til 67 millioner i år 5, basert på maksimal AUP.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Legemiddelkostnad: se vedlagt egnethetsvurdering
- Det antas at oppdatert dokumentasjon kan leveres innen 6 måneder.
- En oppdatering av metodevurdering i henhold til de reviderte retningslinjene støttes. Håndtering av framskrivning av effekt utover 2 år bør trolig avklares med firma først.
- I den pivotale studien viste PD-L1 uttrykk ingen predikativ verdi hos pasienter med plateepitelkarsinom. Det er derfor rimelig å anta at effekt av behandling er tilsvarende hos PL-L1 negative pasienter som hos resten av pasientgruppen.
- For PD-L1 negative pasienter med ikke-plateepitelkarsinom ble det ikke funnet en mergevinst ved bruk av nivolumab, sammenlignet med docetaxel.
- Legemiddelverket er enig med BMS i at en analyse begrenset til pasienter med plateepitelkarsinom er relevant, men vil også belyse bruk for begge histologiene samlet siden det er fare for utglidning av bruken (dersom det vurderes som relevant).
- Relevante punkter for oppdatering: behandlingens lengde, dosering, pris for nivolumab, eventuelle endringer i pris for andre legemidler i analysen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Inge faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering: Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). Oppdatert 07.12.18.

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

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

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Org. nr 925604186

Navn på kontaktperson:

Einar Torkilseng, Bristol-Myers Squibb.

Telefonnummer:

90874949

E-postadresse:

Einar.torkilseng@bms.com

Dato og sted:

Lysaker 01.02.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Oppdatering av ID2017_092. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon XII. Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi. Revurdering av kostnadseffektiviteten etter ny anbefaling om maksimal behandlingsslengde.

<https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xii>

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Opdivo (nivolumab) er i bruk i klinisk praksis og er omtalt i Helsedirektoratets lungekreftbehandlingsprogram.

Helsedirektoratets lungekreftshandlingsprogram er nå oppdatert med en anbefaling om behandlingsvarighet ved immunterapi (s.128):

- *Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder*
- *Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger*

https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1483/07_12_18_Lungekreft_handlingsprogram.pdf

Siste vurdering av Nivolumab (Opdivo) til behandling, etter førstelinjebehandling, av ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 var i Beslutningsforum den 02.02.2018, hvor det ble fastslått at det ikke skulle gis sykehusfinansiering til denne gruppen. Vurderingen ble gjort med utgangspunkt i et notat fra Legemiddelverket til Sekretariatet for nye metoder (<https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xii>). Notatet inneholdt i tillegg til vurderinger omkring kostnadseffektivitet, en gjennomgang av oppdaterte data fra CheckMate 017 med minimum 40 måneders oppfølging, som bekreftet at overlevelsesgevinsten holdt seg over tid. I kostnadseffektivitetsberegningene lå det ikke inne en begrensning i behandlingsslengde slik det nå er anbefalt.

Vi har tidligere belyst konsekvensen for resultatene av antakelser om maksimal behandlingsslengde i den størrelsesorden som nå er anbefalt i handlingsprogrammet. I Legemiddelverkets analyse har det imidlertid hele tiden blitt antatt behandling til progresjon uten maksimal lengde på behandlingen.

<https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-ii>

Vi mener det bør kunne gjøres en ny vurdering av kostnadseffektiviteten basert på det nye handlingsprogrammets anbefaling om maksimal behandlingsslengde. Siden den nye informasjonen enkelt kan implementeres i modellen, trenger dette ikke medføre tidkrevende arbeid eller ny metodevurdering. En gjennomgang av oppdaterte studiedata ble utført i forbindelse med Beslutningsforum sin sak i februar 2018 og ingen vesentlig ny informasjon utover behandlingsslengde foreligger.

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?)

Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi, får i dag ikke tilbud om immunterapi.

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

Helsedirektoratets lungekreftshandlingsprogram er nå oppdatert med en anbefaling om behandlingsvarighet ved immunterapi (s.128). Det bes på bakgrunn av dette om en oppdatering av ID2017_092.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

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

Ja Nei
☒ ☐

Opdivo (nivolumab) er i bruk i klinisk praksis og er omtalt i Helsedirektoratets lungekreftbehandlingsprogram.

Helsedirektoratets lungekreftshandlingsprogram er nå oppdatert med en anbefaling om behandlingsvarighet ved immunterapi (s.128):

- *Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder*

- *Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger*

https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1483/07_12_18_Lungekreft_handlingsprogram.pdf

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

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

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

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

Vi mener det bør kunne gjøres en ny vurdering av kostnadseffektiviteten basert på det nye handlingsprogrammets anbefaling om maksimal behandlinglengde. Siden den nye informasjonen enkelt kan implementeres i modellen, er det ikke behov for tidkrevende arbeid eller ny metodevurdering, kun en oppdatering av eksisterende. En gjennomgang av oppdaterte studiedata ble utført i forbindelse med Beslutningsforum sin sak i februar 2018 og ingen vesentlig ny informasjon utover behandlinglengde foreligger.

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

Pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi har i dag ikke tilbud om immunterpi

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgraden er i størrelsesorden 16 QALY (svært alvorlig).
Pasienter i denne gruppen har i størrelsesorden 0,6 gjenværende gode leveår.

Forventet effekt

Notatet fra Legemiddelverket inneholdt i tillegg til vurderinger omkring kostnadseffektivitet, en gjennomgang av oppdaterte data fra CheckMate 017 med minimum 40 måneders oppfølging, som bekrefter at overlevelsesgevinsten holder seg over tid.

*Tabell 1. Oversikt over resultater for hhv. 11 og 40 måneder minimum oppfølgingstid fra Checkmate 017. *Ikke rapportert i poster for docetaxel, kun for nivolumab.*

Utfallsmål	11 måneder minimum oppfølging (desember 2014 datalock) (1)		40 måneder minimum oppfølging (Juni 2017 datalock) (3)	
	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel
Hazard ratio OS (95%CI) for hele populasjonen (uavhengig av PD-L1 uttrykk)	0.59 (0.44 - 0.79)		0.62 (0.48 - 0.80)	
Hazard ratio PFS (95%CI) for hele populasjonen (uavhengig av PD-L1 uttrykk)	0.62 (0.47 - 0.81)		0.63 (0.48 - 0.82)	
Responsrater % (ORR) (95%CI)	20 (14 - 28)	9 (5 - 15)	20 (14 - 28)	9 (5 - 15)
Alle bivirkninger (%)	58	86	67.7	NR*
Alvorlige bivirkninger grad 3 og 4 (%)	7	55	10.5	NR*
Prosent av pasientene som fikk etterfølgende behandling	36	30	42	35
Prosent som fikk etterfølgende behandling med immunterapi hos de som var randomisert til docetaxel	2 (Oversikt er gitt i tabell S3 i appendix til Brahmer 2015 (1))		8 (Oversikt er gitt i tabell 3 i ESMO 2017 poster, Felip et al. (3))	

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20\(ID2017_092\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20(ID2017_092).pdf)

Sikkerhet

Felleskatalogen: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110>

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelverket estimerte i sitt notat en aktuell pasientpopulasjon (gr. 3 i tabell 1) på i underkant av 80 pasienter i år 5. <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xii>

Bristol-Myers Squibb mener at antallet er lavere, i størrelsesorden 30.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket estimerte budsjettkostnaden i år 5 til ca. 67 millioner kr (max AUP) (78 pasienter).

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20\(ID2017_092\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20(ID2017_092).pdf)

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

Dersom nivolumab får ja i Beslutningsforum til denne gruppen må handlingsprogrammet oppdateres. Norsk Lungecancergruppe har tidligere bedt Beslutningsforum om å foreta en ny vurdering av denne pasientgruppen.

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

Legemiddelverkets notat: **OPPDATERT NOTAT NIVOLUMAB TIL PASIENTER MED IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT AV TYPEN PLATEEPITELKARSINOM SOM IKKE UTTRYKKER PD-L1** [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20\(ID2017_092\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20oppdatert%2023.november-%20Nivolumab%20(ID2017_092).pdf)

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373.

Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.

Felip G, Burgio et al. Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. . Presented at: ESMO 2017 8-12 sept2017; Madrid, Spain Abstract 1301 PD. 2017.

Brahmer JR HL, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. . Presented at: 2017 AACR Annual Meeting; April 1-5, 2017; Washington, DC Abstract CT077. 2017.

Innspillsskjema fra Norsk Lungecancergruppe:

[https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/170619%20Innspillsskjema_nivolumab%20NSCLC%20\(3\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/170619%20Innspillsskjema_nivolumab%20NSCLC%20(3).pdf)

<https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xii>

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Org. nr 925604186

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

Tidspunkt for Markedsføringstillatelse ikke-småcellet lungekreft (gjelder plateepitel og ikke-plateepitelkarsinom, uavhengig av svulstens PD-L1 uttrykk): 04.04.2016

Godkjent indikasjon: *Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*: Som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Kilde: Felleskatalogen. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110>

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

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd. markedsfører og selger Opdivo i det norske markedet.

Lysaker, 31.01.2019
Bristol-Myers Squibb
Steinar Bustad (Market Access Lead)



Bestilling nr ID 2019_022

Tittel på bestillingen:

ID 2019_022 – Nivolumab (Opdivo) til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter uten PD-L1-uttrykk

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Nivolumab er innført til pasienter med PD-L1-uttrykk over 1 %, som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Helsedirektoratet har oppdatert sitt handlingsprogram for lungekreft, og anbefaler nå at PD-1-hemmere ikke brukes utover 24 måneder.

Basert på dette har BMS bedt om en ny vurdering av nivolumab for PD-L1-negative pasienter, hos pasienter med plateepitelkarsinom.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

32 145,80 / 14 dager (Maks AUP)

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

6 måneder eller kortere?

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelverket mener det er rimelig å oppdatere denne metodevurderingen basert på de oppdaterte retningslinjene. Det finnes ikke gode data på effekten av å seponere nivolumab hos pasienter med effekt etter 2 år, men det lite som tyder på at effekten ved å fortsette behandlingen er stor. Trolig må dette avklares med firmaet før analysen gjøres.

For plateepitelkarsinom viste den pivotale studien ingen prediktiv effekt av PD-L1-uttrykk, og det er derfor rimelig å anta at effekten er omtrent den samme hos PD-L1-negative som hos totalpopulasjonen, det er derfor grunn til å tro at det er et udekket medisinsk behov hos denne pasientgruppen.

For pasienter med ikke-plateepitelkarsinom ble det ikke funnet en tilleggsgevinst over docetaxel ved bruk av nivolumab hos PD-L1-negative. Behandlingslengde vil derfor trolig ha liten betydning for kostnadseffektivitet i denne gruppen.

Legemiddelverket er enig med BMS i at en analyse begrenset til pasienter med plateepitelkarsinom er relevant, men vil også belyse bruk for begge histologiene samlet siden det er fare for utglidning av bruken (dersom det vurderes som relevant).

Følgende punkter bør oppdateres:

- Behandlingslengde
- Dosering
- Pris for nivolumab
- Eventuell endringer i pris for andre legemidler i analysen

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_022

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesotelion og thymom](#). Oppdatert 07.12.18.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Saksnummer 37-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_024 Pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Pomalidomid er et immunmodifiserende virkestoff som virker mot kreft (antineoplastisk aktivitet).
- Til samme pasientgruppe er pomalidomid tidligere godkjent i kombinasjon med dekametason. Den nye indikasjonen antas å inkludere bortezomib i tillegg.
- Benmargskreft (myelomatose) skyldes ondartet vekst av plasmaceller og dannelse av myelomceller.
- I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller med myelomatose i Norge. Ca. 15% av pasientene er < 60 år og ca. 25% er mellom 60-65 år. Færre enn 2% er < 40 år på diagnosetidspunktet.
- Det foreligger et Nasjonalt pakkeforløp for myelomatose, og retningslinjer for behandling er gitt i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, oppdatert i 2019.
- Behandlingen som gis ved residiverende og refraktær myelomatose består av flere ulike legemidler og tar sikte på å utsette progresjon av sykdommen og forbedre livskvaliteten til pasienten.
- Det registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- Identifisert en klinisk studie som er forventet ferdig april 2022.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaler hurtig metodevurdering der komparator er bortezomid og deksametason. Det er registrert mange forslag til metoder for behandling av myelomatose og det kunne derfor være aktuelt med en fullstendig metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Handlingsprogram for maligne blodsykdommer kan påvirkes. Sist oppdatert 31. januar 2019.

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ingen endring av finansieringsansvar.

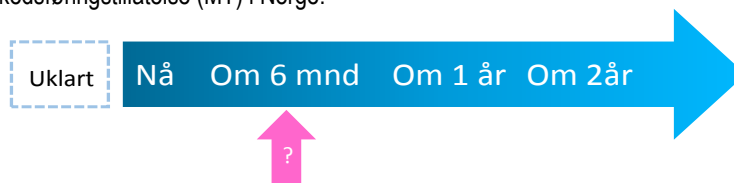


Pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid

Type metode: Legemiddel
Område: Blod, kreft
Virkestoffnavn: pomalidomid
Handelsnavn: Innovid
ATC-kode: L04AX06
MT søker/innehaver: Celgene Europe Ltd.(1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Pomalidomid er et immunmodifiserende virkestoff som virker mot kreft (antineoplastisk aktivitet). I behandling av benmargskreft (myelomatose) virker den på flere måter; den blokkerer utviklingen av tumorceller, forebygger utvikling av blodkar/blodforsyning i tumor og stimulerer immunforsvaret til å angripe tumorcellene (1). Pomalidomid er tidligere godkjent i kombinasjon med deksametason til voksne med tilbakevendende (residiverende) og behandlingsresistent (refraktær) myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer, inkl. lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved tidligere behandling(3). Den nye indikasjonen antas å omfatte bruk av pomalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason til pasienter som ikke tidligere har fått bortezomib.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Benmargskreft (myelomatose) skyldes ondartet vekst av plasmaceller og dannelse av myelomceller. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner. Når myelomcellene vokser i beinmargen kan de undertrykke produksjonen av andre normale blodceller og føre til lav blodprosent (anemi), nedsatt immunforsvar (infeksjonstendens) eller lavt antall blodplater (blødningsrisiko). De kan også påvirke balansen mellom beinnedbrytning og beinoppbygning slik at man får områder med nedsatt beintetthet (osteolytiske lesjoner), som kan føre til beinskjørhet og brudd. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet (4).

Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt pakkeforløp for myelomatose (5), og retningslinjer for behandling er gitt i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, oppdatert i 2019 (6). Behandlingen som gis ved residiverende og refraktær myelomatose består av flere ulike legemidler og tar sikte på å utsette progresjon av sykdommen og forbedre livskvaliteten for pasienten. For oversikt over tilgjengelige alternative behandlingsregimer henvises det til det nasjonale handlingsprogrammet (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det er [21 forslag/ID nummer](#) vedrørende legemidler og kombinasjoner av legemidler for behandling av myelomatose registrert på nyemetoder.no. To av disse ([ID2017_042](#) og [ID2018_074](#)) omfatter pomelidomid.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med myelomatose som hadde progrediert etter å ha gjennomgått 1-3 tidligere legemiddel-behandlingsregimer inkludert behandling med lenalidomid. (N=559)	Pomalidomide 4 mg peroralt, bortezomib 1,3 mg/m2 subkutan og dexametason 20 mg eller 10 mg peroralt	Bortezomib 1,3 mg/m2 subkutan og dexametason 20 mg eller 10 mg peroralt	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse, bivirkninger, responsrate, varighet av respons.	NCT01734928 OPTIMISM Fase III	April 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- 1) Pomalidomide (Imnovid) with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma- second line and beyond. (September 2017). (Evidence Briefing).Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. 5. februar 2019 fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated_new/13690-Pomalidomide.pdf
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP): Draft agenda for the meeting on 10-13 December 2018; hentet 28.01.2019 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-10-13-december-2018_en.pdf
- 3) Preparatomtale Pomalidomid. Hentet 5. februar 2019: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spc-immovid-celgene-585996>
- 4) Myelomatose; Oncolox. Hentet 5. februar 2019. Tilgjengelig fra: <http://oncolox.no/Myelomatose>
- 5) Pakkeforløp for myelomatose, Helsedirektoratet. Hentet 5.februar 2019, oppdatert 1.august 2016. Tilgjengelig fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-myelomatose>
- 6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet; 2019. Hentet 5. februar 2019, Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
- 7) Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (ID1358). (04. oktober 2018). (In development [GID-TA10367]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 05.februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10367>

Dato for første publisering 13.02.2019
Siste oppdatering 13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_024

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 31. januar 2019

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 38-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_025 Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA.
- Metoden har flere godkjente indikasjoner fra før på metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) og indikasjonsordlyden det nå varsles om er med bakgrunn i resultater fra den kliniske studien KEYNOTE-048.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1).
- Administreres intravenøst.
- Plateepitelkarsinomer utgjør ca. 90% av all kreft i hode og halsregionen og ca. 2% av det totale antallet nyoppdaget kreft i Norge. Gjennomsnittsalder ved sykdom er 64 år.
- Dagens behandling er oftest en kombinasjon av kirurgi og stråling, evt. sammen med kjemoterapi.
- Det er bestilt en metodevurdering av pembrolizumab som monoterapi i 2.linjebehandling ([ID2018_019](#)).
- Det er registrert minst to pågående relevante internasjonale metodevurderinger (engelske).
- Det foreligger en klinisk studie (KEYNOTE-048) estimert ferdig i 2020.
- Egnet for hurtig metodevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Deltatt i MK3475-048 studien som er bakgrunnen for metodevarslet. Positiv erfaring med tanke på både effekt og bivirkninger. Støtter en metodevurdering og håper medikamentet blir godkjent i førstelinjebehandling ved residiv.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Fagmiljøet har ventet på disse dataene (Keynote 048). Foreløpig data presentert på ESMO-2018 kongressen, men ikke publisert. Viser bedre resultater for pembrolizumab monoterapi mot standard kjemoterapi («Ekstreme»-regimet).

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for hode- halskreft kan påvirkes. Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ingen endring av finansieringsansvar.



Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Øre, nese og hals;

Virkestoffnavn: Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

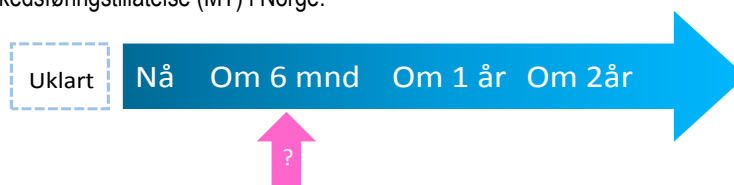
ATC-kode: L01XC18

MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V.(1)

Finansieringsordning: Spesialisthelsetjensten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er har flere godkjente indikasjoner fra før. For metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) lyder godkjent indikasjon «som monoterapi til behandling av tilbakevendende eller HNSCC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ TPS og med progresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi» (1). Det er bestilt en metodevurdering for indikasjonen «tilbakevendende eller metastatisk hode og halsepitelkarsinom. Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi.» (2). Indikasjonsordlyden det nå varsles om er med bakgrunn i resultater fra den kliniske studien KEYNOTE-048 (for detaljer, se under klinisk dokumentasjon).

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1). Pembrolizumab binder til PD-1 og blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2, noe som forsterker T-celleresponsen (inkl. anti-tumorresponsen) (1). Pembrolizumab administreres intravenøst.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Plateepitelkarsinomer utgjør ca 90 % av all kreft i hode og halsregionen. De øvrige tilfellene utgjør adenokarsinomer, sarkomer og andre maligne tumores. Ca. 2 % av det totale antallet nyopptaget kreft i Norge. Gjennomsnittsalderen er ca. 64 år og menn rammes noe hyppigere enn kvinner. (3)

Dagens behandling

Hode-halskreft behandles oftest med en kombinasjon av kirurgi og stråling, eventuelt sammen med kjemoterapi.

Behandling er avhengig av tumortype, samt stadieinndeling og utbredelse. (4). I en metodevurdering av et annet virkestoff fra 2017 ble det estimert med at 60-70 % går videre på monoterapi i andre linje (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Det er bestilt metodevurdering av pembrolizumab «for tilbakevendende eller metastatisk hode og halsepitelkarsinom. Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi.» ([ID2018_019](#))
- Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoffet pembrolizumab, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2014-014, ID2014_034, ID2016_067 og ID2017_005).

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

- Vi har identifisert en ferdig norsk metodevurdering som omfatter deler av indikasjonen HNSCC, men med et annet virkestoff (nivolumab) der beslutning foreligger (se Nye metoder ID2016_070)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det er registrert minst to pågående relevante engelske metodevurderinger (6,7)

Metodevarsler

- Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (8,9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med residiverende eller metastatisk hode-hals kreft. (N=825)	Pembrolizumab eller Pembrolizumab + Platinium (cisplatin eller karboplatin) + 5-FU	Cetuximab + Platinium (cisplatin eller karboplatin) + 5FU	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT02358031 Fase III KEYNOTE-048	Primær-datainnsamling mars 2019. Estimert ferdig 2020.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Keytruda, SPC. Hentet fra 21. Januar 2019, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
2. Referat fra møte i Bestillerforum RHF. Hentet fra 21. Januar 2019, fra <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20Innkallinger%20og%20Referater%29/Referat%2023.%20April%202018.pdf>
3. Kreft i hode-halsregionen. Oncolex. Hentet fra 21. Januar 2019, fra <http://oncolex.no/Hodehals>
4. Pakkeforløp for hode-halskreft. Helsedirektoratet. Hentet 21. januar 2019, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-hode-halskreft>
5. Nye metoder, hurtig metodevurdering; Nivolumab (Opdivo) for the treatment of recurrent or metastatic platinumrefractory squamous cell carcinoma of the head and neck. Hentet 26.02.2018 fra <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab%20hode-halskreft-%20HNV.pdf>
6. Pembrolizumab for untreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (ID1140). (2018). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 5. Februar 2019, fra www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181
7. Pembrolizumab for treating recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 21. januar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10194>
8. Pembrolizumab: Keytruda · Head and neck (or upper airways tract) cancers - first-line. (04. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 21. desember 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
9. Orientering om indikationsudvidelse: Pembrolizumab. (23. april 2018). (Horizon Scanning). København: Amgro. <http://www.amgro.dk/media/46180/pembrolizumab-metastatisk-hoved-halscancer-hnsc-indikationsudvidelse.pdf>

Dato for første publisering 13.02.2019
Siste oppdatering 11.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_025

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for hode- halskreft

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 39-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_026 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent status «legemiddel for sjeldne sykdommer»
- Ibrutinib (Imbruvica) er godkjent til bruk for flere indikasjoner, blant annet behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) både som monoterapi og i kombinasjoner ([ID2013_030](#)(innført), [ID2016_002](#)).
- KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Kjønn (menn: kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen.
- Nasjonale faglige retningslinjer finnes og ble oppdatert i 2018. Behandling er individtilpasset.
- Tre relevante fase III studier er identifisert. Alle er åpne. To av de er under rekruttering. En er pågående.
- Egnert for hurtig metodevurdering.

Kommentar fra FHI:

- Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av KLL. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til ulike behandlingsalternativ for KLL.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Fagmiljø mener dette er aktuell behandling og at hurtig metodevurderinger er fornuftig dersom det finnes egnet komparator.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste versjon utgitt 31.01.19.

Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Det bør vurderes når/om man skal ha en fullstendig metodevurdering for utvalgte indikasjoner innen maligne blodsykdommer, da det er et stort og stadig økende antall ulike behandlinger (medikamenter og kombinasjonsbehandlinger) tilgjengelig. FHI og Helsedirektoratets avdeling spesialisthelsetjenester som har ansvar for de nasjonale handlingsprogrammene for kreft bør ha en dialog om hvilke indikasjoner som er aktuelle.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015. Indikasjonsutvidelse medfører ikke endring i finansieringsansvar.

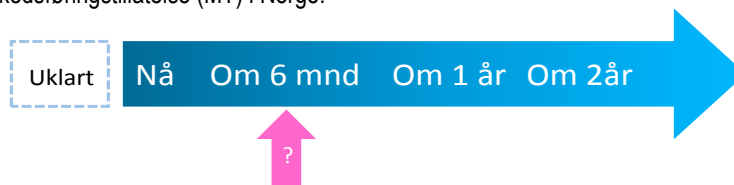


Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft
Virkestoffnavn: Ibrutinib
Handelsnavn: Imbruvica
ATC-kode: L01XE27 (Protein kinase inhibitors)
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med obinutuzumab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent «orphan drug» status (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ibrutinib (Imbruvica) er et lite molekyl som fungerer som en selektiv irreversibel Brutons tyrosinkinase (Btk) inhibitor. Legemiddelet bryter signalveien som stimulerer til vekst og overlevelse av modne B-celler. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler (2, 3, 4). Ibrutinib gis peroralt som tablett.

Ibrutinib er fra tidligere godkjent blant annet til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende (residiverende) eller behandlingsresistent (refraktær) mantelcellelymfom (MCL), behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) både som monoterapi og i kombinasjoner, og behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) både som monoterapi og i kombinasjoner. For fullstendig oversikt over tidligere godkjente indikasjoner henvises til preparatomtalen (2). Den nye metoden omfatter en kombinasjon av ibrutinib og obinutuzumab til pasientene med KLL.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. I starten er dette begrenset til lymfeknuter og annet solid lymfevev, men med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet ondartede (maligne), ikke-funksjonelle B-celler i blodet øker. B-celler produserer antistoffer og er viktige for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-celler fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifeller hos pasienter over 65 år. Kjønn (menn: kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2018 (6). Behandlingsmålene ved KLL er å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. I sykdommens symptomfrie fase følges utviklingen med undersøkelser og blodprøver. Behandling starter når pasientene får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Standardbehandlingen er kombinasjoner av purinanaloger, alkylende legemidler og monoklonale antistoffer. Valg av behandling styres av pasientens alder og helsestatus, tidligere behandlinger og kreftcellenes egenskaper.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert fem tidligere metodevurderinger av ibrutinib på nyemetoder.no. To av disse omfatter behandling av KLL ([ID2013_030](#) og [ID2016_002](#)). For indikasjonen som helhet har vi identifisert 13 bestillinger for seks ulike legemidler.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-69 år) med KLL (N=720)	Ibrutinib + obinutuzumab	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS),	NCT03701282 Åpen fase III	Oktober 2025
Eldre pasienter (≥ 70 år) med KLL (N=454)	Ibrutinib + obinutuzumab	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> Benmarg minimal restsykdoms (BMRS)-responsrate (CR), totaloverlevelse (OS), hematologisk forbedring, bivirkninger	NCT03737981 Åpen fase III	Juni 2027
Voksne pasienter med KLL (N=212)	Ibrutinib 140mg + obinutuzumab 1000 mg/40 mL	Chlorambucil 0,5 mg/kg kroppsvekt + obinutuzumab 1000 mg/40 mL	<u>Primært:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS), <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), total responsrate (OSS), hematologisk forbedring, tid til neste behandling, bivirkninger	NCT02264574 Åpen fase III	

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av KLL. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til ulike behandlingsalternativ for KLL.

Hovedkilder til informasjon

- 1) Imbruvica: Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - first-line in combination with obinutuzumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16. januar 2019 fra; <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/>
- 2) Statens Legemiddelverk. «Preparatomtale ibrutinib». Hentet 16. januar 2019 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf
- 3) Ibrutinib in combination with obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 16. januar 2019 fra; http://www.io.nihr.ac.uk/?s=ibrutinib+with+obinutuzumab+&search_speciality=0&search_year=0&search_category=0
- 4) Hurtig metodevurdering. Ibrutinib (Imbruvica) – til behandling av kronisk lymfatisk leukemi 2015. Hentet 16. januar 2019 fra; https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Imbruvica_KLL_2015.pdf
- 5) Helsedirektoratet 2016. «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» Hentet 16. januar 2019 fra; <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/lymfoproliferative-sykdommer/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi>
- 6) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2014. Hentet 16. januar 2019 fra; https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1470/IS-2746_Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20maligne%20blodsykdommer.pdf
- 7) *Ibrutinib in combination with obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma in elderly – first line.* (oktober 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_026

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste versjon utgitt 31.01.19

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Bente Bryhn
E-post:
Tlf.:

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

Det bør vurderes når/om man skal ha en fullstendig metodevurdering for utvalgte indikasjoner innen maligne blodsykdommer, da det er et stort og stadig økende antall ulike behandlinger (medikamenter og kombinasjonsbehandlinger) tilgjengelig. FHI og Helsedirektoratets avdeling spesialisthelsetjenester som har ansvar for de nasjonale handlingsprogrammene for kreft bør ha en dialog om hvilke indikasjoner som er aktuelle.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 40-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_027_ Emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff: emapalumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å nøytralisere effekten av interferon gamma, som overproduseres av immuncellene hos pasienter med hemofagocytisk lymfohistiocytose.
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent status «legemiddel for sjeldne sykdommer»
- Intravenøs administrasjon
- Primær HLH er autosomalt recessivt arvelig og opptrer ofte svært tidlig, gjerne i første leveår. Sykdommen er fatal. Det kan være vanskelig å diagnostisere primær HLH, men en eldre, svensk studie oppgir en insidens på 1,2:1 000 000 barn per år
- Nasjonalt handlingsprogram finnes. Ved primær HLH behandles man med immundempende legemidler frem til det kan utføres hematopoietisk stamcelletransplantasjon- som er eneste kurative behandling (50% overlevelse). Dersom man ikke oppnår tilbakegang blir andrelinjebehandling forsøkt, for eksempel tillegg av anti-thymocytglobulin for å redusere antall T-lymfocytter. Behandlingen er individ tilpasset.
- To relevante studier er identifisert. Den ene, som er av fase II/III, antas å være ferdig i januar 2019 (siste oppdatering). Den andre, en fase III studie, er estimert avsluttet i oktober 2021 (siste oppdatering).
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Medisinen ble godkjent av FDA i November 2018 for primær HLH som er refraktær/progredierende eller ved manglende toleranse til konvensjonell HLH behandling (deksametason og etoposid). De to pågående studiene tillater også bruk av emapalumab som første linje behandling, men før resultatene av disse studiene er klare, vil nok ikke det bli aktuelt for norske pasienter (førstelinjebehandling). Det vil være et svært begrenset antall pasienter per år i Norge som vil kvalifisere for emapalumab for refraktær sykdom, i gjennomsnitt sannsynligvis maks 1-2 pasienter per år. Er positiv til hurtig metodevurdering av emapalumab til behandling av refraktær/progredierende primær HLH eller ved dårlig toleranse for standardbehandling.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

I følge en av landets eksperter på dette området, vil metoden sannsynligvis være aktuelt for <1 pasient pr år i Norge. Metoden bør godkjennes og vurderes for pasienter med primær HLH som er behandlingsrefraktære for konvensjonell terapi med deksametason og etoposid. Metoden vil trolig bli brukt som bro til beinmargstransplantasjon. Hurtig metodevurdering støttes.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering eller annen relevant vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen:

Nytt legemiddel mot sjelden sykdom, gis intravenøst. Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene fra 01.04.2019.

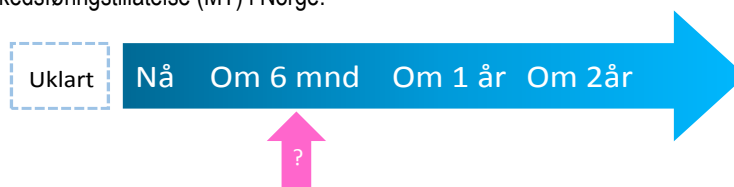


Emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Blod
Virkestoffnavn: Emapalumab (NI-0501)
Handelsnavn:
ATC-kode: L04AA
MT søker/innehaver: Novimmune B.V./Swedish Orphan Biovitrum (1, 2)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Emapalumab er et humant monoklonalt antistoff rettet mot interferon gamma (IFN γ), et cytokin som skilles ut av cellene i immunsystemet for å regulere immunresponser. Emapalumab virker ved å nøytralisere effekten av IFN γ som overproduseres av immuncellene hos pasienter med hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH).

Metoden gis intravenøst i tillegg til annen behandling. Metoden antas brukt hos barn under 18 år (pediatriske pasienter) med primær (genetisk) HLH (1, 2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) karakteriseres ved langvarig høy feber, mangel på blodceller (cytopenier), forstørret lever/milt (hepato-/splenomegali) og skade på røde blodceller og deres forstadier (hemofagocytose). Dette skyldes at fagocyterende celler i immunsystemet, som cytotoksiske T-lymfocytter og NK-celler, overstimuleres og produserer store mengder inflammatoriske cytokiner. Disse cytokinene kan igjen aktivere andre immunceller. Dermed oppstår en vedvarende betennelsestilstand som fører til vevsskader og multiorgansvikt.

HLH kan være primær (genetisk) eller sekundær til andre sykdommer. Primær HLH er autosomt recessivt arvelig og opptrer ofte svært tidlig, gjerne i første leveår. Det kan være vanskelig å diagnostisere primær HLH, men en eldre, svensk studie oppgir en insidens på 1,2:1 000 000 barn per år (2, 3).

Dagens behandling

Behandling er beskrevet i nasjonale retningslinjer og baserer seg på en protokoll utarbeidet av «Histiocyte Society». Selv i arvelige tilfeller utløses ofte HLH av en infeksjon og en eventuell utløsende infeksjon må behandles. Videre består behandlingen i en induksjonsfase over 8 uker av steroider (dexametason) kombinert med etoposid og cyklosporin A. Ved CNS-afleksjon som vedvarer etter to ukers behandling, gis intratekal behandling med metotreksat og prednisolon. Ved primær HLH går man etter 8 uker rett over i en vedlikeholdsfase med de samme medikamentene, frem til det kan utføres hematopoietisk stamcelletransplantasjon som er eneste kurative behandling. Dersom man ikke oppnår tilbakegang (remisjon) blir andrelinjebehandling forsøkt, for eksempel tillegg av anti-thymocytglobulin for å redusere antall T-lymfocytter. Individuell tilpasning av behandlingen må gjøres. Før behandlingen etter HLH-protokollen ble etablert, var den primære formen for HLH alltid fatal, men med behandling som inkluderer stamcelletransplantasjon overlever over 50 % av pasientene (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter - norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 2).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Estimert N = 32 pasienter ≤ 18 år med primær HLH	Emapalumab som gjentatte intravenøse doser i tillegg til behandling med et glukokortikosteroid	Ingen	Total responsrate ved behandlingsslutt	NCT01818492 (fase II/III))	Estimert avsluttet i desember 2018
Estimert N = 34 pasienter ≤ 18 år med primær HLH	Emapalumab som intravenøs infusjon, to ganger ukentlig	Ingen	Total respons ved uke 8 eller ved behandlingsslutt (hvis tidligere)	NCT03312751 (fase III)	Estimert avsluttet i oktober 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Emapalumab (oppdatert 19.12.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 20.12.2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/emapalumab/>
2. Emapalumab for primary haemophagocytic lymphohistiocytosis (februar 2018). Newcastle upon Tyne, NIHR Innovation Observatory. Hentet 20.12.2018 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/8727-Emapalumab-for-primary-HLH-V1.0-FEB2018-NON-CONF.pdf>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, 3. utgave (utgitt 01/2017). Helsedirektoratet. Hentet 20.01.2018 fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/690/IS-2586-Nasjonalt-handlingsprogram-for-kreft-hos-barn.pdf>

Dato for første publisering 13.02.2019
Siste oppdatering 13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_27

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Orphan drug som gis intravenøst

Saksnummer 41-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_028_Ibalizumab til behandling av multiresistent HIV infeksjon hos voksne (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff: ibalizumab er et monoklonalt antistoff som binder til CD4 proteinet på T-celler og makrofager, primær reseptor til HIV viruset. Ibalizumab hindrer viruset å entre cellen ved å hindre virusets videre binding til koreseptor CCR5 eller CXCR4 (post-attachment inhibitor).
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA.
- Antall hivsmittede som lever med infeksjon i Norge er anslått til 4500-5000 personer i 2017. Antall pasienter med multiresistent HIV infeksjon i Norge er ikke registrert.
- FHI har utarbeidet en veileder for helsepersonell om hiv infeksjon. Dagens behandling består av antiviralia som brukes i kombinasjon med hverandre.
- To relevante fase III studier er identifisert. En er avsluttet med publiserte resultater. En er avsluttet, resultatene er foreløpig ikke publisert.
- Egnert for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

(hele innspillet vedlagt)

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen fra Helsedirektoratet (NFIM utgir faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV).

Finansieringsdivisjonen:

Nytt legemiddel mot HIV, gis som intravenøs infusjon. Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene fra 01.04.2019.



Ibalizumab til behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon

Type metode: Legemiddel

Område: Infeksjon

Virkestoffnavn: Ibalizumab

Handelsnavn:

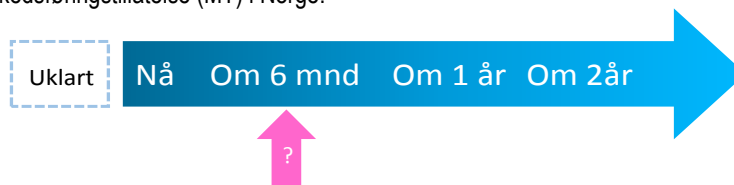
ATC-kode: JO5AX

MT søker/innehaver: Theratechnologies International Ltd. (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent hos US Food and Drug Administration (FDA) i USA den 06.03.2018 (2)

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er et nytt virkestoff til behandling av voksne med multiresistent humant immunsvikt virus (HIV) infeksjon. HIV infeksjonen skal være resistent mot minst ett anti-HIV middel fra hver av tre ulike såkalte 'klasser' av anti-HIV midler (se dagens behandling nedenfor).

I motsetning til de fleste anti-HIV midler som rettes mot HIV-spesifikke enzymer eller proteiner, er denne metoden rettet mot CD4 molekylet, dvs. det humane proteinet på målcellene som HIV binder seg til for igangsette opptaksprosessen. CD4 molekylet uttrykkes på CD4-positive T-celler og makrofager. HIV binder først til CD4 molekylet (primær reseptor) og deretter til en ko-reseptor, (enten CCR5 eller CXCR4). Binding til disse reseptorene leder til fusjon mellom virus og cellemembranen slik at viruspartikkelen trenger seg inn i cellen (virus opptak). Konsekvensen av infeksjonen er at den infiserte cellen blir ødelagt. Metoden hindrer ikke selve bindingen av HIV til CD4 molekylet men hemmer videre interaksjoner med ko-reseptorene og blokkere på denne måten resten av opptaksprosessen. Dette er det første anti-HIV middel som er rettet mot CD4 molekylet. Metoden gis som injeksjon (intravenøst) hver 14 dag av helsepersonell. Behandlingen brukes i tillegg til andre anti-HIV midler.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-infeksjoner er livslange. Dersom infeksjonen ikke får behandling, forårsaker HIV immunsvikt ved å ødelegge CD4-positive T-celler. Denne cellypen har en viktig rolle ved å koordinere og forsterke immunologiske reaksjoner av betydning for infeksjonsforsvaret. Ved ubehandlet HIV-infeksjon, ødelegges milliarder av CD4-celler daglig, mens milliarder av CD4-celler dannes for å erstatte disse. Gradvis vil denne kompensatoriske mekanismen svikte og antall CD4-celler vil falle og føre til immunsvikt. Kun ca 2 % av kroppens CD4-celler er i blodet, de fleste (ca. 80%) er i tarmens slimhinner (3).

HIV-infeksjon er påvist i alle land i verden. UNAIDS anslår at det ved utgangen av 2017 var ca. 36,9 millioner mennesker som lever med hivinfeksjon. Kun ca. 21,7 millioner av disse har tilgang til antiviral behandling (4). Totalt er det per slutten av 2017 diagnostisert 6277 hiv-positive i Norge (4260 menn og 2017 kvinner). Det er beregnet at det per 2017 er anslagsvis 4500-5000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge (3). Antall pasienter med multiresistent HIV infeksjon i Norge er ikke registrert. Men disse utgjør et mindretall av pasienter som har levd lenge med HIV, og som fikk behandling i perioden før kombinasjonsterapi ble tatt i bruk i 1996, eller som er blitt smittet med resistente virus. Resistente HIV partikler har mutasjoner i virusenzymer eller proteiner som er viktig for virusreplikasjon, og er dermed mindre replikasjonsdyktig. Bruk av anti-HIV midler enkeltvis (monoterapi) er forbundet med økt mulighet å utvikle resistens. Kombinasjonsterapi reduserer muligheten for å utvikle resistens.

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen helbredende behandling mot HIV som kan utrydde viruset og gjenopprette et helt normalt immunforsvar. Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg i kroppen, og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom (3). Det anbefales at alle starter HIV behandling uavhengig av CD4-tall, dels av hensyn til pasientens egen helse, dels for å hindre videre smitteoverføring. Per 2018 er 31 ulike antivirale medikamenter tilgjengelig i behandlingen av HIV-infeksjon. Ved oppstart av behandling velges medikamenter fra fire ulike klasser: Nukleosidanaloger (NRTI); Proteasehemmere (PI); Integrasehemmere (INSTI); Non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI). Dagens behandling består av en kombinasjon av tre ulike medikamenter samtidig (antiretroviral terapi, ART). Det finnes også kombinasjonstabletter.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med multi-resistente HIV N=40	Ibalizumab (TMB-301) med optimalisert antiviral behandling.	Ingen kontrollgruppe. Åpen studie.	Effekt og sikkerhet	NCT02475629 Fase 3	Studien er gjennomført og publisert (5)
Pasienter med multi-resistente HIV N=79. (Inkludert pasienter fra studien over som fortsetter behandlingen).	Ibalizumab (TMB-311) med optimalisert antiviral behandling.	Ingen kontrollgruppe. Åpen studie.	Effekt og sikkerhet	NCT02707861 Fase 3	Studien er gjennomført men ikke publisert.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Ibalizumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29. oktober 2018]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibalizumab/> Hentet 18.01.2019.
2. FDA approves new HIV treatment for patients who have limited treatment options, FDA. [Press release 6.03.2018]. Tilgjengelig fra <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm599657.htm> . Hentet 18.01.2019.
3. HIVinfeksjon/AIDS – veileder for helsepersonnel. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 25.11.2018]. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjon/aids--veileder-for-hel/#om-hivinfeksjon> Hentet 15.01.2019.
4. UNAIDS Fact sheet – World AIDS Day 2018, UNAIDS. [oppdatert 01.12.2018 – World AIDS Day] Tilgjengelig fra http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf Hentet 18.01.2019.
5. Emu B. et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N. Engl. J. Med. 2018; 379(7):645-54.

Dato for første publisering	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_28

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen fra Helsedirektoratet (NFIM utgir faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV)

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Nytt legemiddel mot HIV som gis som intravenøs infusjon

Saksnummer 42-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_029_Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- En tropomyosin reseptor kinase (TRK) hemmer
- TRK familien består av tre proteiner som uttrykkes av genene NTRK1, NTRK2 og NTRK3. Genfusjoner som involverer NTRK resulterer i unormal kontroll av celledeling og økt overlevelse av tumorvev.
- Peroral administrasjon.
- Dagens behandling for solide svulster inkluderer generelt operasjon, kjemoterapi, radioterapi, hormonterapi, immunoterapi og/eller målrettet medikamentell behandling
- Firma (Bayer AS) sendte inn forslag om metodevurdering (ID2018_114) høsten 2018. Forslaget var oppe i Bestillerforum RHF sitt møte 19.11.2018. Beslutningen ble da: *Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering. En eventuell bestilling av nasjonal metodevurdering kan vurderes på bakgrunn av metodevarselet som vil utarbeides av Statens legemiddelverk om få måneder.*
- To relevante fase II studier er identifisert. Studiene er estimert avsluttet i juni 2019 og desember 2019.
- Egnet for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra FHI: Metoden forutsetter antageligvis innføring av nye diagnostiske rutiner for påvisning av NTRK 1, 2 eller 3 genfusjoner.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglig innspill om at har ikke funnet noen hos oss som har spesiell innsikt i dette behandlingsprinsippet for pasienter med påvist Neurotrophic trophomysine kinase gene fusion. Det er en sjelden genetisk variant og dette perorale preparatet (larotrectinib) ser ut til å kunne gi interessante og langvarige responser hos pasienter som har sviktet på annen behandling, både barn og voksne, bl.a. ved sarkomer og hjernesvulster. For pasienter der denne mutasjonen finnes i tumor (som ledd i presisjonsmedisinske fremstøt) kan dette være et preparat som det er grunn til å ha som en behandlingsopsjon.

Samlet vurdering/prioritering:

Eventuelt hurtig metodevurdering, men bør avvente pågående studier.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ikke uinteressant, men det må da være veldig vanskelig å gjøre en meningsfull metodevurdering og si noe om kostnad ved vunnet levetid/livskvalitet osv når man bare har data fra fase I (behandlingstoksisitet) og fase II (responsrate) som grunnlag. Vet ikke om full eller hurtig metodevurdering er beste valg. Dette er imidlertid en histologiuavhengig metode, slik at det ikke kan defineres en enkelt komparator for hele populasjonen. Vil variere avhengig av «tradisjonell» cancerdiagnose (nyre-, prostata- kolorektal-, lunge- osv).

Samlet vurdering/prioritering:

Avvente til data på de to pågående studiene er klare – anslått til juni og desember 2019

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen:

RHFene hatt finansieringsansvaret siden 01.01.2019. Peroral behandling mot kreft, plasseres i h-reseptordningen.

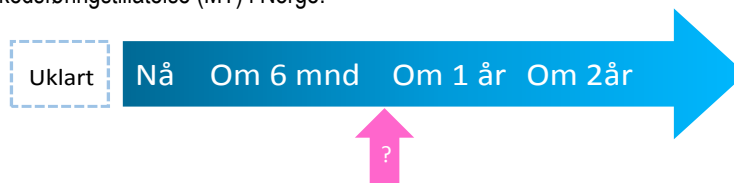


Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft
Virkestoffnavn: larotrectinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XE
MT søker/innehaver: Bayer AG/Loxo Oncology (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Larotrectinib er en tropomyosin reseptor kinase (TRK) hemmer. TRK familien består av tre proteiner som uttrykkes av genene NTRK1, NTRK2 og NTRK3. Genfusjoner som involverer NTRK resulterer i unormal kontroll av celledeling og økt overlevelse av tumorvev (2). Solide tumorer med NTRK genfusjoner inkluderer tarm, papillær skjoldbruskkjertel karsinom, sekretorisk bryst karsinom og glioblastom (1).

Larotrectinib er antatt indisert til behandling av solide tumorer med påvist NTRK1, NTRK2 eller NTRK3 genfusjon. Larotrectinib administreres peroralt (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

NTRK fusjonsgen positiv kreft er antatt histologiuavhengig og kun definert av NTRK fusjoner i solide svulster. Pasientgrunnlag er ikke kjent, men NTRK fusjoner i kreft antas å være sjeldne. Frekvensen varierer fra 0.5% i vanlige krefttyper, som for eksempel tarm, lunge og bryst, til 90 % i sjeldne tumor typer som for eksempel infantilt fibrosarkom (3).

Dagens behandling

Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med NTRK fusjonskreft. Dagens behandling for solide svulster inkluderer generelt operasjon, kjemoterapi, radioterapi, hormonterapi, immunoterapi og eller/måltrettet medikamentell behandling.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert et forslag til metodevurdering innsendt av MT søker. Dette ble behandlet i Bestillerforum i november 2018 (Se nye metoder [ID2018 114](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,3,5).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (>12 år) med avansert eller metastatisk NTRK-positiv svulst	Larotrectinib (kapsler/flytende)	ingen	total responsrate (ORR)	NCT02576431 , Fase 2	Estimert avslutningsmåned desember 2019
Pasienter opp til 21 år med avansert solid eller primær CNS NTRK-positiv svulst (estimert N = 112)	Larotrectinib (kapsler/flytende)	ingen	fase 1: sikkerhet fase 2: total responsrate (ORR)	NCT02637687 , Fase 1/2	Estimert avslutningsmåned juni 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Histologi agnostisk indikasjon basert på en «basket trial»
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Kommentar FHI: Metoden forutsetter antageligvis innføring av nye diagnostiske rutiner for påvisning av NTRK1,2 eller 3 genfusjoner

Hovedkilder til informasjon

1. *Larotrectinib*. (17. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 20. desember 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/larotrectinib/>
2. *Vitrakvi*. Drugs.com. Hentet 24. januar 2019, fra <https://www.drugs.com/monograph/vitrakvi.html>
3. *Larotrectinib (LOXO-101) for advanced solid cancers [with an NTRK1, NTRK2, or NTRK3 gene fusion]*. (2017). (Evidence Briefing: June 2017). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory
4. *Larotrectinib for treating advanced solid tumours with TRK fusions [1299]*. (2018). (In development [GID-TA10229]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 20. desember 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10229/documents>
5. *Orientering om nytt legemiddel: Larotrectinib*. (12. desember 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering 13.02.2019
Siste oppdatering 13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Peroral behandling mot kreft, plasseres i h-reseptordningen

Saksnummer 43-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_030_Ranibizumab (Lucentis) til behandling av non-proliferativ og proliferativ diabetisk retinopati (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. MT i USA.
- Monoklonalt antistoff-fragment som utøver effekt ved å binde seg til og hemme proteinet human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A).
- VEGF-A er et protein som bidrar til at blodkar i øyet vokser, som igjen kan føre til at væske og blod lekker ut av blodkarene, som kan gi skade på flekken på øyet (makula). Ved å blokkere VEGF-A, kan ranibizumab redusere veksten til blodkarene, og redusere graden av lekkasje og hevelse i øyet.
- En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ranibizumab (Lucentis) til behandling av retinopati hos premature spedbarn (Besluttet i Bestillerforum RHF 25.02.2019).
- Tre relevante fase II studier foreligger hvor dataene er publisert.
- Kommentar fra Statens legemiddelverk: Foreslår kun oppsummering av behandlingseffekt, legemiddelkostnader og budsjettberegninger.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Forslaget er en indikasjonsutvidelse som er interessant og som bør vurderes nærmere, men kanskje litt prematurt før EMA-godkjenning foreligger, selv om FDA har gitt sin tilslutning.

Hurtig metodevurdering bør være dekkende med laserbehandling av retina (og deretter vitrectomi) som komparator.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Behandling av retinopati omtales ikke i Nasjonal faglig retningslinje for diabetes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 02.01.2018.

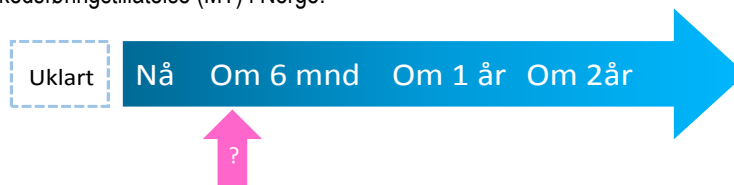


Ranibizumab (Lucentis) til behandling av non-proliferativ og proliferativ diabetisk retinopati

Type metode: Legemiddel
Område: Endokrinologi; Øye
Virkestoffnavn: Ranibizumab
Handelsnavn: Lucentis
ATC-kode: S01L A04
MT søker/innehaver: Novartis(1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ranibizumab er et monoklonalt antistoff-fragment, som utøver effekt ved å binde seg til og hemme proteinet human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A). VEGF-A er et protein som bidrar til at blodkar i øyet vokser, som igjen kan føre til at væske og blod lekker ut av blodkarene, som kan gi skade på flekken på øyet (makula). Ved å blokkere VEGF-A, kan ranibizumab redusere veksten til blodkarene, og redusere graden av lekkasje og hevelse i øyet (3).

Fra tidligere er ranibizumab godkjent til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD) og flere varianter av nedsatt syn. For nærmere beskrivelse av dagens indikasjon; se preparatomtalen (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter behandling av proliferativ og non-proliferativ diabetisk retinopati (1).

Ranibizumab er formulert som en injeksjonsvæske, som administreres i øyet (intravitrealt).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Retinopati er en skade på øyets netthinne, og er den vanligste årsaken til blindhet blant personer mellom 30 og 69 år. Diabetisk retinopati er en vanlig og alvorlig komplikasjon ved type 1- og 2-diabetes (4). Blant pasienter som har levd med type 1-diabetes i mer enn ti år, har omtrent 70 % av dem utviklet retinopati. Etter mer enn 30 år med type 1-diabetes, har 90-95 % utviklet retinopati. Mange pasienter med type 2-diabetes har utviklet retinopati allerede ved diagnosetidspunktet. For både type 1- og type 2-diabetes er det en sammenheng mellom dårlig regulert blodsukker og risiko for utvikling eller forverring av retinopati (5).

Forutsatt lang nok sykdomsvarighet, vil med tiden de fleste diabetespasienter utvikle non-proliferativ diabetisk retinopati (NPDR). Ved NPDR ser man i tidlig stadium blødninger og små utposninger i blodkarene i netthinne. Dette medfører ikke nødvendigvis synsforstyrrelser, men det er viktig at dette diagnostiseres tidlig for å kunne hindre progresjon til proliferativ diabetisk retinopati (PDR). Ved PDR dannes det nye blodkar fra netthinnens eget blodforsyningssystem, som kan føre til blant annet blødninger i netthinne, smertefullt glaukom og blindhet (6).

Dagens behandling

God sykdomskontroll kan utsette debut og forsinke progresjon av diabetisk retinopati. NPDR krever vanligvis ingen behandling, utover god regulering av den underliggende diabetes-sykdommen. PDR som har gitt skade på netthinne behandles med laserbehandling av øyebunnen. Hvis dette ikke er mulig, kan det være aktuelt med kirurgisk fjerning av øyets glasslegeme (vitrektomi) (6).

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

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er identifisert én relevant norsk metodevurdering av virkestoffet, men med annen indikasjon (7).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert flere relevante internasjonale systematiske oversikter (8, 9).

Metodevarsler

Det er identifisert ett relevant internasjonalt metodevarsel (10).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med diabetes type 1 eller 2 og proliferativ diabetisk retinopati (n=305).	Ranibizumab 0,5 mg administrert intravitrealt hver 4. uke i 12 uker, etterfulgt av PRP ¹ hvis behandlingssvikt.	PRP.	Gjennomsnittlig endring i synsevne fra baseline målt ved synsprøve etter 2 år.	Protocol S, NCT01489189 Fase III-studie.	Fullført februar 2018, publikasjon foreligger.
Voksne pasienter med diabetes type 1 eller 2 og diabetisk makulaødem i minst ett øye (n=345).	To grupper: Ranibizumab 0,5 mg administrert intravitrealt månedlig med/uten aktiv laserbehandling av øyet.	PRP.	Gjennomsnittlig endring i synsevne fra baseline målt ved synsprøve etter 1 år.	RESTORE, NCT00687804 Fase III-studie.	Fullført januar 2012, publikasjon foreligger.
Voksne pasienter med diabetes type 1 eller 2 og diabetisk makulaødem i minst ett øye (n=396).	To grupper: Ranibizumab 0,5 mg administrert intravitrealt månedlig med/uten aktiv laserbehandling av øyet.	PRP.	Gjennomsnittlig endring i synsevne fra baseline målt ved synsprøve etter 1 år.	RESTORE, NCT00989989 , Fase III-studie.	Fullført august 2011.

¹PRP = panretinal photokoagulering (laserbehandling av øyebunnen)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Kjent virkemekanisme, ny indikasjon.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Kjent bivirkningsprofil, ny indikasjon.
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Lucentis – Moderately-severe to severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR)*, Specialist Pharmacy Service [oppdatert 24.12.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ranibizumab/>
- (2) *Lucentis – preparatomtale*, European Medicines Agency [oppdatert 26.07.2018]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_no.pdf
- (3) *Lucentis*, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>
- (4) *Øyekompplikasjoner ved diabetes*, Norsk Helseinformatikk [oppdatert 11.01.2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-generelt/diabetes-og-ovekomplikasjoner/>
- (5) *Diabetisk retinopati*, Store medisinske leksikon [oppdatert 23.03.2018]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/diabetisk_retinopati
- (6) *Retina – Diabetesretinopati*, Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi [oppdatert 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati;jsessionid=B9FDEA3D87B3EAF7FD4CD220225F946C>
- (7) *Refusjonsrapport – Ranibizumab (Lucentis) til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*, Statens legemiddelverk [06.07.2012]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lucentis_v%C3%A5t_AMD_2012.pdf
- (8) Martinez-Zapata MJ, et al. (2014). *Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy*. Cochrane Database Syst Rev. (11), CD008721.
- (9) Thulliz M, et al. (2018). *Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use*. JAMA Ophthalmol. 136(5), 557-566.
- (10) *Ranibizumab for proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/12/11177-Ranibizumab-for-diabetic-retinopathy-V1.0-NOV2018_NON-CONF.pdf

Dato for første publisering	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_030

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen. Behandling av retinopati omtales ikke i Nasjonal faglig retningslinje for diabetes

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Ingvild Felling Meyer
E-post: Ingvild.Felling.Meyer@helsedir.no
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon, men endrer ikke finansieringsansvar.

Saksnummer 44-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_031_Fluciklovin (Axumin) til diagnostikk og oppfølging av gliom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Metoden tilkjent orphan drug designation (legemiddel for sjelden sykdom)
- Fluciklovin er en syntetisk aminosyre som er merket med radioisotopen ^{18}F .
- Ved maligne tumorer som gliomer øker transporten av aminosyrer, slik at tumor kan vises ved opphopning av radioaktiv ^{18}F ved hjelp av PET-bildefremstilling.
- Den radioaktive halveringstiden av ^{18}F er 110 minutter ved bruk.
- Antas en aktivitet på 185 MBq fluciklovin vil brukes ved diagnostisering av gliom.
- Administreres intravenøst kort tid før PET skanning.
- Ved PET skanning i Norge benyttes flere andre ulike legemidler som også inneholder radioaktiv ^{18}F , radioaktivt druesukker er mest brukt, men ulike radioaktive aminosyrer er også i bruk.
- Fem relevante fase II/III studier er identifisert. Ingen studieresultater foreligger. En studie foregår ved St. Olav Hospital, Trondheim
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering:

Evt. hurtig metodevurdering, men bør nok avvente tilstrekkelig dokumentasjon/pågående studier

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret plasseres hos RHFene, det er orphan drug og gis intravenøst.

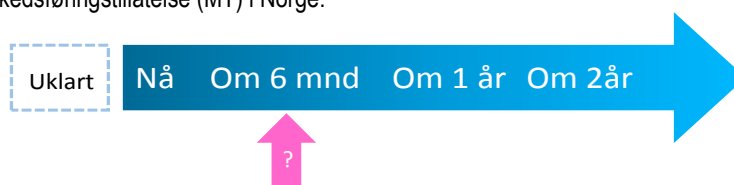


Fluciklovin (Axumin) til diagnostikk og oppfølging av gliom

Type metode: Legemiddel; Diagnostikk
Område: Kreft; Nevrologi
Virkestoffnavn: Fluciklovin
Handelsnavn: Axumin
ATC-kode: V09IX12
MT søker/innehaver: Blue Earth Diagnostics Ltd.(1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Fluciklovin (^{18}F) er en syntetisk aminosyre som er merket med radioisotopen ^{18}F . Ved ondartede (maligne) tumorer som gliomer øker transporten av aminosyrer, slik at tumor kan vises ved opphopning av radioaktiv ^{18}F vha positronemisjonstomografi (PET)-bildeframstilling. Den radioaktive halveringstiden av ^{18}F er 110 minutter ved bruk.

Fluciklovin fikk i mai 2017 MT ved diagnostikk av prostatakrefte. Antatt indikasjonsutvidelse omfatter diagnostikk og oppfølging av gliom hos voksne kvinner og menn (2).

Det antas at en aktivitet på 185 MBq fluciklovin (^{18}F) vil brukes ved diagnostisering av gliom. Legemiddelet administreres intravenøst kort tid før PET skanningen.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gliomer er primære hjernesvulster utgående fra støttecellene (gliacellene) i hjernen og inndeles histopatologisk etter malignitetgrad i WHO grad I-IV. Mens WHO grad I ikke infiltrerer normalt hjernevev og kan helbredes kirurgisk, så vokser gliom grad II - IV diffust infiltrerende og er dermed i prinsippet uhelbredelige svulster (3).

I Norge oppdages det omtrent 360 nye tilfeller av primære hjernesvulster hvert år, ca 200 er høygradige gliomer. Hjernessvulster kan oppstå i alle aldre (4, 5).

Dagens behandling

Ved PET skanning i Norge benyttes flere andre ulike legemidler som også inneholder radioaktiv ^{18}F , radioaktivt druesukker (^{18}F -FDG) er mest brukt, men ulike radioaktive aminosyrer er også i bruk (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med mistenkt gliom ved St. Olavs hospital N=30	PET scan med Fluciklovin (18F) og MRI	MRI	Sensitivitet og spesifitet	EUCTR2016-000939-41-NO Detaljer for studietype ikke angitt	Utgangen av 2017
Voksne og barn med mistenkt tilbakefall/progresjon av hjernesvulst N=30	PET scan med Fluciklovin (18F)	PET scan med Metionin (11C) hos de samme pasientene	Sammenligne turbo imaging ved metodene	NCT00597246 Åpen, enarmet studie	Mai 2019
Voksne pasienter mistenkt med lavgradig eller høygradig gliom N=21	PET scan med Fluciklovin (18F)		Effekt ved PET-imaging av regioner som ikke vises klart ved MRI	JPRN-JapicCTI-152986 Ikke-randomisert, åpen fase III studie	Rekruttering ferdig
Voksne pasienter mistenkt med lavgradig eller høygradig gliom N=50	PET scan med Fluciklovin (18F)	Ikke angitt	Effekt og sikkerhet	JPRN-JapicCTI-152985 RCT fase III	Rekruttering ferdig
Voksne pasienter mistenkt med lavgradig eller høygradig gliom N=35	PET scan med Fluciklovin (18F)		Effekt ved PET-imaging av regioner som ikke vises klart ved MRI	JPRN-JapicCTI-132289 Åpen fase II studie	Rekruttering ferdig

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- 1: Pressemelding fra Blue Earth Diagnostics, hentet 18. januar 2019 fra <http://www.blueearthdiagnostics.com/technology/pipeline-updates-new/>
- 2: EMA. Preparatomtale Axumin, hentet 18. januar 2019 fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/axumin-epar-product-information_no.pdf
- 3: Solheim O. et al, Lavgradig gliom – en hjernekirurgisk balansekunst, 2013. Hentet 18 januar 2019 fra <http://kirurgen.no/fagstoff/nevrokirurgi/lavgradige-gliom-%E2%80%93-en-hjernekirurgisk-balansekunst/>
- 4: Store medisinske leksikon. Hjernesvulst. Hentet 18. januar 2019 fra <https://sml.snl.no/hjernesvulst>
- 5: Storstein A. et al, Høygradige gliomer hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 238-41. Hentet 18. januar 2019 fra <https://tidsskriftet.no/2011/02/oversiktsartikkel/hoygradige-gliomer-hos-voksne>
- 6: Kreftlex. Om PET/CT (PET-scanning). Hentet 18. januar 2019 fra <http://kreftlex.no/KSPROSEDYRERFASE1/Bildedagnostiske%20undersokelser/Us%20PET%20undersokelse/kreftlexFAQ?CancerType=Hud&ParentItemId=%7B8BEC5CC5-A7DA-4B0B-A205-283DE229C117%7D>

Dato for første publisering	13.02.2019
Siste oppdatering	13.02.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_031

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden(dato)..... NEI ☒

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

Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene, det er orphan drug og gis intravenøst.

Saksnummer: 46-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI) ved Hilde T. Myrhaug (Ø. Melien)
Dato:	08.03.2019

Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi (ID2018_049)

Hva saken omhandler i korte trekk

Øyvind Melien sendte en mail til Bestillerforum RHF den 04.03. 2019 for å melde denne saken vedrørende avklaring med oppdragsgiver om avgrensning for metodevurderingen «Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi» (ID2018_49). På møte den 01.03.2019 skisserte oppnevnte eksperter to mulige avgrensninger (bruk av testene for diagnostisering i 3. trimester eller screening i 1. og 2. trimester).

Bakgrunn for saken

Roche Diagnostics Norge sendte inn forslag om metodevurdering av testen Elecsys preeklampsi sFlt-1 & PIGF våren 2018. Etter Folkehelseinstituttet (FHI) identifiserte tre andre blodprøvebaserte tester ved preeklampsi, besluttet Bestillerforum RHF 22.10.2018 å bestille en fullstendig metodevurdering av FHI. På møte den 01.03.2019 med eksterne eksperter (Annetine Staff, Kjell Åsmund Salvesen og Kristin Viste) og internt lag ved FHI ble avgrensninger til metodevurderingen diskutert. Eksterne eksperter foreslår to mulige avgrensninger av oppdraget. Se avsnittet under.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Bestillerforum RHF bes avklare hvilket av de to alternativene til problemstillinger (avgrensninger) som er ønskelige for å besvare oppdraget med en fullstendig metodevurdering:

1. Alternativ 1 (til *diagnostisk bruk*): Oppsummere og vurdere klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet, samt utføre en helseøkonomisk evaluering og beregne budsjettmessige konsekvenser av ev. innføring av testene Elecsys preeklampsi sFlt-1 & PIGF, Triage PIGF-test, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, BRAHMS sFlt-1

NYE METODER

Kryptor/BRAHMS PIGF-pluss Kryptor PE ratio og eventuelt andre blodprøvebaserte tester ved mistanke om preeklampsi til gravide i 2-3.trimester.

2. Alternativ 2 (til *screening*, eller testing av selektert gruppe): Oppsummere og vurdere klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet, samt utføre en helseøkonomisk evaluering og beregne budsjettmessige konsekvenser av ev. innføring av testene Elecsys preeklampsi sFlt-1 & PIGF, Triage PIGF-test, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF-pluss Kryptor PE ratio og eventuelt andre blodprøvebaserte tester hos gravide (enten alle=screening, eller testing av grupper med antatt høy risiko uke 11-14?)

Kommentarer fra eksterne eksperter vedrørende de to avgrensningalternativene

Alternativ 1 vil gi informasjon om hvilken av testene som fungerer best hos kvinner med mistanke om preeklampsi i andre og tredje trimester. Testen vil egne seg best i primærhelsetjenesten («rule in – rule out» når mistanken om preeklampsi er reist hos primærlege/jordmor). Den vil også kunne brukes i spesialisthelsetjenesten med tanke på å planlegge kontroller og vil kunne ha betydning for kvinner med lang reisevei til sykehus. Det er mindre sannsynlig at man vil påvise noen helsemessige gevinster (lavere morbiditet eller mortalitet knyttet til preeklampsi), fordi Norge har svært lav forekomst av alvorlige komplikasjoner ved preeklampsi, pga god svangerskapsomsorg og nye retningslinjer for induksjon av fødsel ved preeklampsi etter 37 uker. Det er derfor mindre sannsynlig at en helseøkonomisk evaluering vil kunne gi svar på budsjettmessige konsekvenser av innføring av testen (*Kommentar fra Pepe Salvesen*).

Alternativ 2 er mer interessant, men det vil også være en mer krevende oppgave. En fullstendig metodevurdering bør vurdere alle typer prediktive tester for preeklampsi: sykehistorie og kliniske parametre, blodprøver og ultralyd av livmorarteriene. Man bør fokusere på tester i første trimester (rundt uke 12) - ikke andre og tredje trimester. Årsaken er at dersom man skal forebygge/reducere forekomst av preeklampsi, må man gi acetylsalicylsyre (ASA) før uke 16. En fullstendig metodevurdering bør vurdere ulike prediksjonsmodeller (n= 50-60) for prediksjon av tidlig innsettende og alvorlig preeklampsi (forløsning < 34 uker) og totalt antall preeklampsi. Helseøkonomiske analyser vil kunne gi interessante funn, fordi man vil kunne forebygge alvorlige følgetilstander av preeklampsi (prematuritet, kvinner som krever intensivbehandling og langtidsfølger senere i livet for både mor og barn).

En fullstendig metodevurdering **må** omfatte ultralyd rundt uke 12 (uke 11-14) i tillegg til blodprøver. I alternativ 2 vil det være en alvorlig mangel ved en fullstendig metodevurdering bare å vurdere klinikk og blodprøver. En metodevurdering av ultralyd i uke 12 for prediksjon av preeklampsi kan være politisk følsomt i dagens Norge med en pågående debatt om bioteknologiloven. Det ble gjort en fullstendig metodevurdering av tidlig ultralyd i 2013. Det er behov for å se på denne problemstillingen på ny, men det er neppe det oppdraget Bestillerforum ba om når de bestilte en fullstendig metodevurdering av blodprøver for preeklampsi i tredje trimester. På den annen side viser den politiske debatten i 2019 at en ny metodevurdering vil være høyaktuell dersom det blir et regjeringsskifte i 2021. Nye metoder

NYE METODER

har som oppdrag å vurdere nye metoder uavhengig av politisk ståsted og skiftende regjeringer. En kunnskapsoppsummering av ultralyd i uke 12 + blodprøver for å predikere preeklampsi bør derfor gjøres snarest mulig (*Kommentar fra Pepe Salvesen*).

Dersom alternativ 2 velges, vil det være faglig mest hensiktsmessig om hele screeningstemaet i første trimester (uke 11-14) utredes (på nytt), dvs at denne metodevurderingen ikke begrenses til blodprøvebiomarkører for høy risiko for preeklampsi, men også til ultralyd og andre biomarkører. Argumenter FOR dette kan være urimelig sosiale forskjeller i dagens bruk av tidlig ultralyd, mens argumenter MOT kan være at dagens regjering ikke er positiv til endring av lovverket. Faglig sett kan man tenke seg at Stortinget ønsker bred faglig kunnskap om dette temaet, noe som kan tale FOR bred metodevurdering politisk (*Kommentar fra Annetine Staff*).

Mht. spørsmålet om hvilke assay som er mest relevante for problemstillingen vil dette kunne avhenge av instrumenteringen på sykehuslaboratoriene rundt omkring. Det er lite aktuelt å kjøpe et nytt instrument, eller at en slik analyse skal definere hvilken plattform laboratoriet velger ved et nytt anbud. Veldig mange har et roche-instrument, men ikke alle regioner. Det er derfor relevant å se på alle analysene og produsentene fra et praktisk perspektiv—jeg har dessverre ikke funnet ut om enkelte av oppsettene kan kjøres i det vi kaller «åpen kanal» -altså at f.eks brahms kan kjøres på Abbotts sine instrumenter etc. Roche kan stort sett bare kjøres på Roche. Tiltaksgrenser og ratioer kan ofte ikke overføres fra en metode til en annen pga. ulik design på analysene (*Kommentarer fra Kristin Viste*).

Kommentarer fra FHI vedrørende ressursbruken for de to ulike alternativene:

Alternativ 1 (til *diagnostisk bruk*): Oppsummere og vurdere klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet, samt utføre en helseøkonomisk evaluering og beregne budsjettmessige konsekvenser av ev. innføring av testene Elecsys preeklampsi sFlt-1 & PIGF, Triage PIGF-test, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF-pluss Kryptor PE ratio og eventuelt andre blodprøvebaserte tester ved mistanke om preeklampsi til gravide i 2-3. trimester.

Konsekvenser: Fra et metodisk perspektiv blir dette den mest avgrensede problemstillingen. Det er usikkert hvor stort kunnskapsgrunnlaget for denne problemstillingen blir.

Alternativ 2 (til *screening*, eller testing av selektert gruppe): Oppsummere og vurdere klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet, samt utføre en helseøkonomisk evaluering og beregne budsjettmessige konsekvenser av ev. innføring av testene Elecsys preeklampsi sFlt-1 & PIGF, Triage PIGF-test, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF-pluss Kryptor PE ratio og eventuelt andre blodprøvebaserte tester hos gravide (enten alle=screening, eller testing av grupper med antatt høy risiko uke 11-14?)

Konsekvenser: Bredere og mer kompleks problemstilling. Fra eksterne eksperter har vi fått vite at det finnes mange studier som kan være relevante. Stort tilfang av litteratur kan bidra til at prosjektet tar lengre tid enn antatt. I den helseøkonomiske vurderingen, er det nødvendig å sette problemstillingen i en praktisk kontekst. Det kan være utfordrende å avgrense screening for risiko for å utvikle preeklampsi senere i svangerskapet fra å screene

NYE METODER

generelt i uke 11-14 for andre tilstander. Til dels har disse testene multiple indikasjoner. Det må man ta i betraktning bl.a. når man regner på enhetskostnader. Det blir nødvendig med nøyaktige definisjoner av omfang av screening, behandlingsalternativer, dvs. videre avgrensning og presisering av forskningsspørsmålet.

Både alternativ 1 og 2: Dersom man ønsker å prioritere både alternativ 1 og 2 vil det utgjøre et svært omfattende oppdrag som det vil ta lang tid å besvare utover den vanlige estimerte tiden på 1 år. Fra det helseøkonomiske perspektivet innebærer det to ulike modeller.

Saksnummer: 48-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet – Ingvil Sæterdal
Dato:	08.03.2019

Oppdrag om hurtig metodevurderinger som ledd i EUnetHTA samarbeidet

Hva saken omhandler i korte trekk

Folkehelseinstituttet har gjennom sitt engasjement i EUnetHTA (European network for health technology assessment) forpliktet seg til å utarbeide og være ansvarlige for fire metodevurderinger for medisinsk utstyr i perioden 2016-2020. FHI er nå midtveis med en EUnetHTA metodevurdering (ID2016_084, regional varmebehandling (hypertermi)) og forberedelser for en ny metodevurdering ble startet i 2019.

I løpet av 2019 trenger Folkehelseinstituttet ett til to tema for metodevurderinger for å sikre våre leveranser til EUnetHTA. Dette er tema som Bestillerforum RHF inviteres til å foreslå.

Bakgrunn for saken

Kort historikk av tidligere bestillinger fra Bestillerforum RHF til EUnetHTA.

- Folkehelseinstituttet er i ferd med å utarbeide en metodevurdering på hypertermi for bløtvevssarkom som ledd i et EUnetHTA samarbeid. En bestilling av metodevurdering på vagusnerveblokkering (Maestro RC2) ble kansellert fordi produsenten ikke ønsket å søke om forlengelse av CE-merking. (Referat 23.04.2018, sak 57-18). CE-merking er et krav for metodevurdering gjennom EUnetHTA.
- Bestillerforum RHF ba Folkehelseinstituttet i sitt møte 28.01.2019 å vurdere om en metodevurdering om molekylær profilering for persontilpasset medisin kan utarbeides gjennom EUnetHTA. Vi arbeider med å utrede dette.

Folkehelseinstituttet gjennomgår nå vår liste over uløste oppdrag vi har mottatt fra Bestillerforum RHF for å identifisere mulige tema som kan bli løst i EUnetHTA. Denne listen vil vi melde som sak til et senere møte i Bestillerforum RHF (trolig i april).

Informasjon til Bestillerforum RHF

Folkehelseinstituttet foreslår at vi gir en kort oppdatering på vårt arbeid i EUnetHTA og informerer Bestillerforum RHF om mulighetene for å benytte EUnetHTA som «leverandør»

NYE METODER

av metodevurderinger. Vi foreslår også at vi informerer om prosessen vi nå har etablert for å informere Bestillerforum RHF om pågående og ferdigstilte EUnetHTA metodevurderinger.

Saksnummer: 49-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07.03.2019

Oppfølging av Sak 21-19 (Bestillerforum RHF 25.02.2019) Forslag ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS).

Forslaget var oppe i Bestillerforum RHF 25.02.2019 med følgende diskusjon og beslutning:

*Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?
Har Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet ytterligere innspill i forhold til hvordan saken bør
håndteres videre?*

Beslutning:

*Bestillerforum RHF uttrykker at det i samsvar med intensjonene for systemet Nye metoder skal være
en vei inn i spesialisthelsetjenesten for alle metoder. I tråd med dette er det derfor riktig at saker om
teknologi som foreslås brukt i nasjonale screeningprogram blir vurdert i Nye metoder.
Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for
livmorhalsprogrammet for innspill i saken.*

Sekretariatet for Bestillerforum RHF kontaktet Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet og fikk svar per mail 07.03.2019 (fra Trude Andreassen, leder for Styringsgruppen):

«Vi har satt saken, CINtec PLUS, på agendaen til vårt neste møte med Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Dette møte er imidlertid først den 19 juni. Blir det for sent med en faglig tilbakemelding i etterkant av dette? Hvis ja kan vi eventuelt forøke å ta dette på epost. Saken er imidlertid litt komplisert og vi ønsker å lese oss opp samt gjennomgå den på vårt kommende møte.

Vi antar at det også vil komme andre og nye metoder til vurdering i "Nye metoder" for bruk i Livmorhalsprogrammet i tiden som kommer. Styringsgruppen vil derfor gjerne vite om "Nye Metoder" vil ha en faglige eller prinsipiell gjennomgang av CINtec plus saken».