Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: **Skype / Telefonmøte**
Tidspunkt: **Mandag 30. mars**
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 Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
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
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
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
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 048-20 Protokoll fra møte 24. februar 2020. *Til godkjenning.*

Sak 049-20 Forslag: ID2020_003 Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS). *Til drøfting.*

Sak 050-20 Forslag: ID2019_141_Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom. Revurdering. *Til drøfting.*

Sak 051-20 Forslag: ID2020_004_Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto til bruk i forbindelse med regelmessig lokal oppfølging av diabetespasienter uten alvorlige øyekomplikasjoner. *Til drøfting.*

Sak 052-20 Forslag: ID2020_016_Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte – utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA). *Til drøfting.*

Sak 053-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_005_Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). *Til drøfting.*

Sak 054-20 Metodevarsel: ID2020_006_Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1 *Til drøfting.*

Sak 055-20 Metodevarsel: ID2020_007_Baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. *Til drøfting.*

Sak 056-20 Metodevarsel: ID2020_008_Olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling. *Til drøfting.*

Sak 057-20 Metodevarsel: ID2020_009_Olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft. *Til drøfting*

Sak 058-20 Metodevarsel: ID2020_010_Durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED). *Til drøfting.*

Sak 059-20 Metodevarsel: ID2020_011_Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. *Til drøfting.*

Sak 060-20 Metodevarsel: ID2020_012_Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. *Til drøfting.*

Sak 061-20 Metodevarsel: D2020_013_ Satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Til drøfting.*

Sak 062-20 Metodevarsel: D2020_014_Givosiran - genterapi som behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP). *Til drøfting.*

Sak 063-20 ID2019_101 Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). *Til drøfting.*

a) Notat fra Folkehelseinstituttet.
b) Notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sak 064-20 Benmargskreft (Myelomatose)

a) ID2019_072 – Benmargskreft – fullstendig metodevurdering. Kartleggingsoversikt fra FHI. *Til drøfting.*
b) ID2019_122 - Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Klage på beslutning i Bestillerforum 24.02.2020, sak 044-20. *Til drøfting.*
c) ID2019_137 Isatuximab som kombinasjonsbehandling med dexamethason og pomalidomid til myelomatose i 3. linje. Krav om omgjøring av beslutning

i Bestillerforum RHF 27.01.2020, sak 017-20 fra advokatfirma Simonsen Vogt Wiig på vegne av Sanofi-Aventis Norge AS. *Til drøfting.*

Sak 065-20	ID2019_071 Benforankret protese - implantert titanbolt i amputert legemsdel for feste av protese. Kartleggingsoversikt fra FHI. *Til drøfting.*
Sak 066-20	ID2019_047 MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger. Kartleggingsoversikt fra FHI. *Til drøfting.*
Sak 067-20	ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Høring organdonasjon – forslag om utvidelse av høringsfristen. *Til drøfting.*
Sak 068-20	Covid-19. Saksfremlegg fra FHI. *Til drøfting.*
Sak 069-20	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 24. februar 2020

24. februar 2020, 8:50 til 9:50
Grev Wedels plass, Oslo

Deltakere

Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Trygve Ottersen, Martin Lerner, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Asbjørn Mack, Michael Vester, Hanne Husom Haukland, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 033-20 Protokoll fra møte 27. januar 2020. Til godkjenning.

Protokoll fra møtet 27.01.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 034-20 Forslag: ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom. Revurdering. Til drøfting.

Metoden har tidligere vært metodevurdert og ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder 23.09.2019 (ID2017_105).

Beslutning
En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Sak 035-20 Metodevarsel: ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling_Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning
En hurtig metodevurdering med kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Sak 036-20 Metodevarsel: ID2020_001 Abicipar Pegol til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD). Til drøfting.

Beslutning
En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Abicipar Pegol til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD).

Sak 037-20 Metodevarsel: ID2020_002 Avapritinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor. Til drøfting.

Beslutning
En hurtig metodevurdering med kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor.

Sak 038-20 ID 2018_095: L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi. MT-søknad trukket. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Det ble bestilt en hurtig metodevurdering av denne metoden i Bestillerforum RHF 22.10.2018. Søknad om markedsføringstillatelse (MT) er i ettertid trukket.

Beslutning
Bestillerforum RHF avbestiller oppdraget om metodevurdering da firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse.

Sak 039-20 ID 2018_099 Cemiplimab (Libtayo). Endring av ordlyd i oppdrag for å harmonisere med godkjent indikasjon. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Cemiplimab (Libtayo) fikk innvilget markedsføringstillatelse av det europeiske legemiddelbyrået 28.06.2019. Preparatets endelige godkjente indikasjonsområde var i denne tillatelsen noe innsnevret i forhold til ordlyden i den gjeldende bestillingen fra Bestillerforum RHF.

Beslutning
Ordlyden i oppdraget justeres slik at det er i tråd med godkjent indikasjon. En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cemiplimab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

Sak 040-20 Verktøystøtte Nye metoder –konseptfase – statusrapportering. Til orientering.

Informasjonen ble tatt til orientering.

Sak 041-20 Forslag til prosess for rekruttering av fageksperter på test og diagnostikk til metodevurderingsarbeid – involvering av Nasjonalt kompetansenettverk. Notat fra sekretariatet. Til drøfting

Prosessen som foreslås for rekruttering av fageksperter på test og diagnostikk ligger tett opptil dagens etablerte prosess for rekruttering av fageksperter på andre områder. Tilpasningen inkluderer en aktiv involvering av Nasjonalt kompetansenettverk på et tidlig stadium i rekrutteringsprosessen. Sekretariatet for Nye metoder tar formell kontakt på e-post med det nasjonale kompetansenettverket ved leder. Nasjonalt kompetansenettverk kommer med forslag til aktuelle fagområder og konkrete navn til hvert oppdrag, deretter rekrutterer RHF-ene (ved RHF-koordinatorene) fageksperter i henhold til regionens prosess.

Beslutning
Bestillerforum RHF støtter forslaget til prosess for rekruttering av fageksperter på test og diagnostikk til metodevurderingsarbeidet. Sekretariatet kommer tilbake med en status for arbeidet til sommeren.

Sak 042-20 Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Videre prosess for ytterligere oppdrag. Oppfølgning fra møte i Bestillerforum RHF 27.01.2020, sak 24-20. Til drøfting.

Det ble i Bestillerforum RHF 27.01.2020 gjennomgått en rekke oppdrag fra 2014-2016 der firma ikke har levert dokumentasjon. En del av sakene ble avbestilt, andre ble sendt til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

Beslutning
Beslutningsforum for nye metoder har delegert til det regionale fagdirektørmøtet å fatte beslutninger i saker der firma ikke har levert dokumentasjon. Beslutningene vil referatføres i møtene til Beslutningsforum for nye metoder.

Bestillerforum RHF vil komme tilbake til videre prosess for oppdrag fra 2017 og fremover der firma ikke har levert dokumentasjon.

Sak 043-20 ID2019_109 Blodprøvebaserte immunbiomarkørtester som risikoklassifiseringsverktøy ved påvising av lungekreft. Oppfølgning fra sak 196-19. Gjennomføringen av en eventuell metodevurdering. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet har laget en kartleggingsoversikt som viser at det finnes begrenset dokumentasjon om metoden.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 044-20 ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Klage på beslutning i Bestillerforum 27.01.2020, sak 002-20. Til drøfting.

Det er foreløpig ikke søkt om markedsføringstillatelse for metoden.

Beslutning
Folkehelseinstituttets kartleggingsoversikt i forbindelse med den fullstendige metodevurderingen på myelomatose (ID2019_072) forventes ferdigstilt i mars. Forslaget vil da tas opp igjen til vurdering.

Sak 045-20 En oversikt over nylig ferdigstilte EUnetHTA-rapporter på effekt og sikkerhet. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting

Det utarbeides en rekke metodevurderinger i andre land, både gjennom EUnetHTA og andre instanser. Det er ønskelig å unngå dobbeltarbeid der hvor det er hensiktsmessig. Basert på et metodevarsel kan Bestillerforum RHF for eksempel beslutte at det gjennomføres en nasjonal helseøkonomisk analyse som komplement til en eksisterende internasjonal metodevurdering.

Beslutning
Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet, som har ansvar for metodevarslingsfunksjonen i Nye metoder, vurdere hvilke metodevurderinger fra andre land (både fra EUnetHTA og andre aktuelle organisasjoner) som kan være relevante for Norge og utarbeide metodevarsler på disse metodene. Metodevarslene vil deretter behandles i vanlig prosess i Nye metoder.

Sak 046-20 Årsoppsummering for 2019 fra Bestillerforum RHF. Til drøfting.

Saken ble tatt til orientering og årsoppsummeringen publiseres.

Sak 047-20 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 049-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_003 Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS). (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslag sendt inn av Sykehusinnkjøp HF, LIS
- Metoden er indisert til voksne og barn til behandling av atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)
- Behandlingen gis som intravenøs infusjon over 24-45 minutter
- Leverandøren har tidligere anslått omlag 10 pasienter pr år
- Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2. Påfølgende år: 5 047 525,6.
- Eculizumab ble tatt i bruk hos pasienter med atypisk HUS via ordningen med individuell stønad, finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019.
- Metoden er ikke metodevurdert. Metoden er anbefalt i pediatriveileder ved Hemolytisk-uremisk syndrom
- Det bør gjøres en metodevurdering for å få en gjennomgang av eventuelle mereffekter av metoden, behandlingen er svært kostbar så viktig med en systematisk vurdering av om metoden skal anbefales som standardbehandling og eventuelt se på kriterier for bruk.
- Leverandøren har utviklet et nytt administrasjonsprinsipp (Ravulizumab, Ultomiris) som skal erstatte eculizumab etter patentutløp. Det ble bestilt metodevurdering av ravulizumab (Ultomiris) 16.12.2019

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Eculizumab har siden 2011 hatt MT for behandling av pasienter med atypisk HUS
- Legemiddelverket vurderer at det er grunnlag for å gjøre en hurtig metodevurdering av eculizumab, legemiddelet har MT og det foreligger resultater fra studier som tidligere er vurdert av EMA.
- Legemiddelverket anbefaler at det gjøres en kostnad-nytte analyse (CUA, løp C) av eculizumab ved behandling av voksne og barn med aHUS.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Er forslagsstiller

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Faglig innspill om at metoden er en nødvendig del av den medisinske behandlingen og del av flere guidelines. Men de kliniske miljøene trenger ikke at metoden vurderes økonomisk da de har tatt behandlingen i bruk. Dette er en sjelden pasientgruppe. Har god erfaring med bruk av metoden.

Samlet vurdering/prioritering: Metoden er tatt i bruk, nasjonal metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Faglig innspill om bør få en gjennomgang av eventuelle mereffekter av metoden, behandlingen er svært kostbar så det er viktig med en systematisk vurdering av om metoden skal anbefales som standardbehandling og eventuelt se på kriterier for bruk.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLV sin anbefaling om en cost-nyttevurdering

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill
Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.2.2019. Orphan drug, overført fra folketrygden, tatt i bruk, men bør metodevurderes.

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):

Anne Marthe Ringerud, Avdeling for Nye Metoder, Sykehusinnkjøp HF divisjon Legemidler

Navn på kontaktperson:

Anne Marthe Ringerud

Telefonnummer:

97009866

E-postadresse:

Anne.marthe.ringerud@sykehusinnkjop.no

Dato og sted:

Oslo, 19.12.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Eculizumab (Soliris) er indisert til voksne og barn til behandling av Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS).

Eculizumab er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG2/4k-antistoff som selektivt hemmer aktivering av komplementsystemet ved å spesifikt bindes til komplementprotein C5 og hindre dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9. Behandling med Soliris hos pasienter med atypisk HUS blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati.

Dosering hos voksne og barn med kroppsvekt ≥40kg:

Startfase: 900 mg Soliris gitt hver uke de første 4 ukene. ((48533,90*3) *4 = 582 406,8 NOK)

Vedlikeholdsfase: 1200 mg Soliris gitt den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Soliris gitt hver 14.±2 dag. ((48533,9*4) *24 = 4 695 254,4.)

Behandlingen gis som intravenøs infusjon over 25-45 minutter.

Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2. Påfølgende år: 5 047 525,6.

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?)

Eculizumab ble tatt i bruk hos pasienter med atypisk HUS via ordningen med individuell stønad, finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019. Metoden er ikke metodevurdert. Metoden er anbefalt i pediatriveileder ved Hemolytisk-uremisk syndrom

https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151022&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567

4. Forslaget gjelder:

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

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

Finansieringsansvar ble overført til RGF 1.2.2019

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

Ja	Nei
☐	☒

Omtalt i veileder fra Norsk barnelegeforening

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?)

Nefrologi, pediatri

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.

Vurdere om eculizumab fremdeles skal ha en plass som standardbehandling, komparator støttebehandling.

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

Få en gjennomgang av eventuelle mereffekter av metoden, behandlingen er svært kostbar så de er viktig med en systematisk vurdering av om metoden skal anbefales som standardbehandling og eventuelt se på kriterier for bruk.

Leverandøren har utviklet et nytt administrasjonsprinsipp (Ravulizumab, Ultomiris) som skal erstatte eculizumab etter patentutløp. Det ble bestilt metodevurdering av ravulizumab (Ultomiris) 16.12.2019

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

"Klikk her og skriv"

Forventet effekt

"Klikk her og skriv"

Sikkerhet

"Beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger"

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Leverandøren har tidligere anslått omlag 10 pasienter pr år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

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.)

NT-rådet har vurdert metoden:
https://janusinfo.se/download/18.11b119de1639e38ca5f75de8/1535626549944/Eculizumab-(Soliris)-vid-aHUS-180605.pdf

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

Alexion

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

Metoden/indikasjonen har markedsføringstillatelse.

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

Fra før er det bestilt metodevurdering av eculizumab til paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) (ID2019_061), behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis (ID2019_021) og relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (ID2019_043).

Det er også bestilt metodevurdering av leverandørens etterfølger Ultomiris (ID2019_117)

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.)

Ansatt i Sykehusinnkjop

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

Bestilling nr: **ID2020_003**

Tittel på bestillingen:

Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:
Eculizumab har siden 2011 hatt markedsføringstillatelse (MT) for behandling av pasienter med atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS, aHUS) (1). Eculizumab ble tatt i bruk hos pasienter med aHUS via ordningen med individuell stønad, finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019. Metoden er ikke tidligere metodevurdert. Metoden er anbefalt i pediatriveileder ved Hemolytisk-uremisk syndrom (2).

Eculizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer det terminale komplementproteinet C5. Behandling med eculizumab hos pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS) blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati (TMA).
Hemolytisk-Uremisk syndrom (HUS) er en form for TMA som rammer voksne og barn, og er karakterisert av trombocytopeni, mikroangenopatisk hemolytisk anemi, redusert nyrefunksjon samt andre iskemiske komplikasjoner. Omtrent 90% av HUS tilfellene er diaré-assosiert (D+HUS eller typisk) HUS, indusert av infeksjoner hos pasienter som allerede har en sykdom som kan knyttes til HUS, for eksempel autoimmun sykdom eller visse maligniteter. De resterende tilfellene betegnes atypisk HUS (aHUS), og er assosiert med dysregulering av proteiner i komplement signalveiene noe som fører til ukontrollert komplement aktivering. aHUS er en svært sjelden, men livstruende sykdom og risiko for nyresvikt, dialysebehov og/eller død et år etter diagnose er høy (1-2).

Dagens behandling ved aHUS:
Symptomatisk behandling som regulerer/bedrer væskebalanse, nyrefunksjon, blodtrykk gis etter indikasjon. Blod- og/eller trombocyttransfusjoner kan evt. også gis. (Barne)nefrolog bør bistå i utredning og behandling av aHUS. Ved mistanke om komplementutløst aHUS skal det tas spesialprøver for å evt. bekrefte diagnosen. Ved utvikling av nyresvikt bør det foretas dialyse/plasmaferese. Ved sterk mistanke om aHUS kan støttebehandling med C5a inhibitoren eculizimab være aktuelt (1-2).

Legemiddelkostnader (inkl. mva)
Voksne og barn over 40 kg (maks AUP inkl mva):
Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2. Påfølgende år: 5 047 525,6.

Finansieringsordning:
Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):
Har MT

Leveringstid:
Avhenger av MT-holder

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelverket vurderer at det er grunnlag for å gjøre en hurtig metodevurdering av eculizumab, legemiddelet har MT og det foreligger resultater fra studier som tidligere er vurdert av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA.
Følgende studier (1) ble vurdert ved innvilgelse av MT:

Type of Study	Study Iden-tifier	Objective of Study	Study Design and Type of Control	Test Product: Dosage Regimen, Route of Administration	Number of Treated Patients	Diagnosis	Duration of Treatment	Study Status Type of Report
Phase 2	C08-002A/B	Assess the safety and efficacy of eculizumab in PT-resistant aHUS patients	Open label, single arm	Eculizumab : 900 mg IV once weekly (Weeks 1-4); followed by 1200 mg IV once every 2 weeks (week 5 and after)	17	aHUS	26 weeks; patients allowed to continue in extension until product registered and available (per country specific regulations)	Study completed, extension trial ongoing Data cut-off Sept 8, 2010
Phase 2	C08-003A/B	Assess the safety and efficacy of eculizumab in patients with aHUS treated chronically with PT	Open label, single arm	Eculizumab : 900 mg IV once weekly (Weeks 1-4); followed by 1200 mg IV once every 2 weeks (week 5 and after)	20	aHUS	26 weeks; patients allowed to continue in extension until product registered and available (per country specific regulations)	Study completed, extension trial ongoing Interim Study Report Data cut-off Oct 20, 2010
Retro-spective	C09-001r	Assess the efficacy and safety of eculizumab in aHUS patients treated outside of an Alexion-sponsored, clinical trial	Retrospective data collection via retrospective chart review	Adolescent and Adults same as above. Pediatric dosing in weight band	30	aHUS	Variable	Study completed

Source: Study C08-002A/BCSR, C08-003A/B CSR and C09-001r CSR

Legemiddelverket anbefaler at det gjøres en kostnad-nytte analyse (CUA, løp c) av eculizumab ved behandling av voksne og barn med aHUS.

Kilder:
1: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2: https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151022&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_003

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Orphan drug, overført fra folketrygden, tatt i bruk, men bør metodevurderes

Saksnummer 050-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom. Revurdering. (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Metoden vil være aktuell for pasienter som i utgangspunktet ikke er aktuelle for andre behandlinger med kurativ intensjon.
- Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og i noen grad erstatte kjemoterapi/stamcelle transplantasjon
- Aktuell for 10-20 pasienter med diffust B-cellelymfom i 3. linje.
- Metoden er tatt i bruk for en annen indikasjon (ALL) og benyttes i Novartis sponsete studier ved Radiumhospitalet
- Metoden har tidligere vært vurdert i Nye metoder og med beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder 23.09.2019: «Tisagenlecleucel (Kymriah) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt».
- Firma opplyser nå at det har kommet oppdaterte studieresultater samt relevante subgruppeanalyser som vil være egnet til å belyse saken på nytt – resultatene ble presentert på ASH kongressen i desember 2019

Innspill fra Arne Kolstad, Leder av Norsk Lymfomgruppe, OUS (hele innspillet vedlagt)

- Basert på ny informasjon om effekt, bivirkninger og ressursbruk ved behandling med Kymriah for tilbakefall av DLBCL vil vi sterkt anbefale at Bestillerforum innstiller for ny vurdering i Beslutningsforum. Etter det vi kjenner til er Kymriah pr i dag finansiert i 15 Europeiske land og i mange andre land er prosessen mot en eventuell godkjenning pågående.
- Det denne pasientgruppen nå eventuelt kan få tilbud om er en behandling som gir lang overlevelse og potensielt varig kurativ effekt, sammenliknet med dagens palliative regimer med kort forventet overlevelse.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Det er nå nylig publisert resultater fra datakutt 01-07-2019, etter median oppfølgingstid 32,6 måneder. Dette er om lag 6 måneder lenger oppfølgingstid enn det som var tilgjengelig ved tidspunktet for metodevurderingen (datakutt 11-12-2018).
- I metodevurderingen fra 2019, identifiserte Legemiddelverket en rekke viktige begrensninger og usikkerheter i den helseøkonomiske analysen, herunder usikkerhet om størrelsen på mereffekten og om langtidsvirkninger av tisagenlekleucel pga. relativt kort oppfølgingstid i JULIET. Nå finnes OS-data med 6 måneder lenger oppfølgingstid fra JULIET. Videre finnes det nå noe Real World Data som kan belyse vurderingen av mereffekt og ressursbruk ved behandling med tisagenlekleucel.
- Legemiddelkostnaden per pasient er 4 millioner NOK (maks AUP inkl. mva). Om lag 20 voksne pasienter med r/r DLBCL er aktuelle for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene vil være om lag 53 – 76 millioner NOK per år i år fem, hvis tidsagenlekleucel innføres til behandling av voksne med r/r DLBCL.

- Legemiddelverket vurderer at det er grunnlag for å gjøre en revurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Det har nå kommet oppdaterte studieresultater samt relevante subgruppeanalyser som vil være egnet til å belyse saken på nytt. Revurdering støttes.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Påvirker Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer, sist utgave 09.01.19. Helsedirektoratet ser behov for hurtig metodevurdering.
Henviser til eget innsendt innspill fra Arne Kolstad, leder av Helsedirektoratets handlingsprogramgruppe og leder av Norsk Lymfomgruppe.
Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.2.2018.

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):

Novartis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Petter Foss

Telefonnummer:

47451487

E-postadresse:

petter.foss@novartis.com

Dato og sted:

Oslo, 10 desember 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Kymriah – ny vurdering for behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Kymriah er en CAR-T behandling som tidligere er vurdert av Beslutningsforum (ID2017_116). Beslutningsforum konkluderte med at Kymriah ikke skulle tas i bruk blant annet på grunn av *«...betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen».*

Det har nå kommet oppdaterte studieresultater samt relevante subgruppeanalyser som vil være egnet til å belyse saken på nytt.

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?)

Kymriah vil være aktuell for pasienter som i utgangspunktet ikke er aktuelle for andre behandlinger med kurativ intensjon. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og i noen grad erstatte kjemoterapi/stamcelle transplantasjon.

4. Forslaget gjelder:

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja	Nei
☒	☐

Omtales som alternativ i kliniske studier: **CAR019.** Oslo Universitetssykehus vil sannsynligvis delta i en fase III studie der autologe genmodifiserte T-celler med utrykk av chimært anti-CD19 antistoff sammenlignes med HMAS ved tilbakefall av DLBCL.

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?)

Metoden vil være aktuell for 10-20 pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom i 3. linje.

Metoden er tatt i bruk for en annen indikasjon (ALL) og benyttes i Novartis sponsete studier ved Radiumhospitalet.

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.

Er Kymriah et kostnadseffektivt alternativ for behandling diffust storcellet B-cellelymfom i tredje linje? Er det noen subgrupper som vil ha større nytte av behandlingen enn andre?

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

CAR-T behandling regnes som et stort gjennombrudd og kan potensielt gi en betydelig og langvarig nytte for pasientene. Beslutningsforum sa i første omgang nei til denne behandlingen. På ASH kongressen i desember 2019 ble det presentert oppdaterte studieresultater, flere interessante subgruppe analyser og en rekke resultater fra «real-world». På bakgrunn av dette mener Novartis at denne saken bør vurderes på nytt. Vi ber derfor om at Bestillerforum anmoder Legemiddelverket om å oppdatere den legemiddeløkonomiske analysen på bakgrunn av nye data samt vurdere om noen subgrupper vil ha en særlig høy nytte av behandlingen og vil være mer kostnadseffektive enn andre.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Diffust storcellet B-cellelymfom i tredjelinje behandling vurderes som alvorlig sykdom der pasientene har en svært dårlig prognose.

Forventet effekt

Kymriah har et betydelig potensial til å forlenge livet til pasienter som får respons av behandlingen.

Sikkerhet

Kymriah har en kjent sikkerhetsprofil der CRS og nevrologiske bivirkninger er de mest vanlige. Kymriah benyttes allerede i klinisk praksis til ALL og Novartis sponser et omfattende studieprogram ved OUS.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Metoden vil være aktuell for 10-20 pasienter per år med diffust storcellet B-cellelymfom i 3. linje.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økt ressursbruk vil i hovedsak være relatert til kostnaden for Kymriah.

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

Det vil være aktuelt å oppdatere nasjonale faglige retningslinjer dersom Kymriah tas i bruk: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer.

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.)

For en gjennomgang av metodens effekt og sikkerhet vises det til metodevurderingen utført av Legemiddelverket.
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleuleucel%20(Kymriah)_ID2017_116%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

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

Novartis Norge AS

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

MT godkjent i august 2018.

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

"Klikk her og skriv"

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.)

Forslaget sendes på vegne av leverandøren, Novartis Norge AS.

Oslo universitetssykehus

Oslo universitetssykehus HF
Radiumhospitalet
Postboks 4953 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord: 915 02 770

Helsedirektoratet

Kreftklinikken
Avdeling for kreftbehandling
Seksjon for lymfom og indremedisin

Vår ref.:	Deres ref.:	Saksbeh.:	Dato:
Oppgis ved all henvendelse			6.2.2020

INNSPILL TIL VURDERING I BESTILLERFORUM 24. Febr 2020

Forslag: ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom. Revurdering.

Tisagenlecleucel (Kymriah) ble vurdert og avslått av Beslutningsforum for behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) med tilbakefall etter 2 tidligere linjer 23.09.2019. Novartis søker nå Bestillerforum om ny vurdering i Beslutningsforum basert på nye data med lenger oppfølging. Som leder av Norsk Lymfomgruppe har undertegnede blitt bedt om å komme med et innspill i denne saken.

Pasientpopulasjonen
Pasienter med tilbakefall etter 2 tidligere linjer med behandling, eventuelt inkludert høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) har en ytterst alvorlig prognose og kort forventet overlevelse. Standard behandling for slike pasienter vil være palliativ kjemoterapi i kombinasjon med anti-CD20 antistoff. Kortvarig respons oppnås hos et mindretall. HMAS har kun dokumentert effekt ved første tilbakefall av DLBCL og benyttes sjelden eller aldri ved senere tilbakefall i Norge og i andre vestlige land. Den eneste tilgjengelige behandling som kan ha et kurativt mål er allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT). Dette er en svært ressurskrevende behandling som har høy behandlingsrelatert mortalitet (rundt 20%) og som kun er aktuell for et mindretall av yngre pasienter med DLBCL som oppnår meget god respons på forbehandling og som ikke har ko-morbiditet av vesentlig betydning. Anslagsvis 5-10 pasienter i Norge med DLBCL mottar allo-SCT på årlig basis, og rundt 50% av disse vil oppnå en varig kurasjon, hvorav mange vil ha vesentlig redusert livskvalitet grunnet seneffekter. Vår og andres erfaring er at bivirkninger, komplikasjoner og behandlingsrelatert mortalitet ved allo-SCT langt overstiger det man forventer med CAR19 T-celleterapi. Det anslås at ca 20 pasienter med tilbakefall av DLBCL etter minst 2 tidligere linjer med behandling vil være aktuelle for CAR19 T- celleterapi i Norge pr år.

Dokumentasjon på klinisk effekt
Forrige vurdering i Beslutningsforum var basert på relativt kort oppfølging, og det ble reist tvil om langtidseffekten av behandlingen. Det foreligger nå en oppdatering av JULIET-studien med median oppfølging på 32.6 mnd som viser platå på overlevelses-kurven etter rundt 24 mnd på 40%. Det sannsynliggjøres nå i større grad at effekten av Kymriah vedvarer og at pasientene oppnår kurasjon. «Real world» data fra Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) bekrefter responsrater som er minst like gode (58%) som publisert fra JULIET-studien (52%).

Bivirkninger
Legemiddelverket la til grunn at en andel «Cytokine Release Syndrome» (CRS) grad ≥ 3 på 23.5% i JULIET-studien ville medføre stort ressursbruk ved at pasienter som utvikler CRS grad ≥ 3 forventes å behøve gjennomsnittlig 8.5 dagers opphold på intensivavdeling. Håndtering og gradering av CRS har forbedret seg over tid ettersom erfaring med CAR19 T-celleterapi har økt. Data fra CIBMTR og retrospektive data fra kommersiell behandling med Kymriah viser nå at CRS forekommer hos 37-49%, men kun 1-4% av pasienter med DLBCL har CRS ≥ grad 3, noe som tilsier at behov for intensivbehandling er overestimert i vurderingen fra Legemiddelverket. Ved OUS Radiumhospitalet har vi til nå behandlet 13 lymfom-pasienter med Kymriah CAR19 T-celleterapi i kliniske studier. Elleve av 13 hadde mild og reversibel CRS grad 1-2, dvs feber som også kunne være febril neutropeni. Kun *en* av disse pasientene tilbragte ett døgn på intensivavdeling grunnet CRS grad 1-2 der en fra før foreliggende astma bidro til at man ville øke overvåkningen. Vår erfaring til nå er at behandlingen tolereres meget bra. Vi har ikke registrert nevrotoksistet hos noen pasienter som fikk Kymriah.

Ressursbruk
Som anført over viser vår erfaring og nyere data at intensivbehandling av lymfom-pasienter som behandles med CAR19 T-celleterapi sjelden er nødvendig. Ved OUS Radiumhospitalet er slike pasienter inneliggende kun 7-10 dager før de skrives ut til pasient-hotellet for poliklinisk oppfølging og deretter hjemreise i løpet av kort tid. Vi ser for oss at hele behandlingen kan utføres poliklinisk i nær fremtid, noe som allerede benyttes i stor utstrekning for kommersiell behandling med Kymriah. Produksjonstid for Kymriah forventes å gå betydelig ned i forhold til det som var tilfelle i JULIET-studien ettersom en rekke ny fasiliteter for produksjon er etablert. Pasienter ved tilbakefall av DLBCL vil som regel ha behov for kjemoterapi i påvente av den tiden det tar å produsere CAR19 T-celler. Med det som forventes av kapasitet for produksjon av CAR19 T-celler er det nå sannsynlig at det vil være tilstrekkelig med kun en kur før celleterapien gjennomføres. Det foreligger nå langtidsdata som er «in press» i Blood Advances som dokumenterer en vedvarende klinisk meningsfull bedring i livskvalitet hos pasienter som oppnådde respons på behandling med Kymriah i JULIET-studien.

Konklusjon
På vegne av Norsk Lymfomgruppe vil vi basert på ny informasjon om effekt, bivirkninger og ressursbruk ved behandling med Kymriah for tilbakefall av DLBCL sterkt anbefale at Bestillerforum innstiller for en ny vurdering i Beslutningsforum. Etter det vi kjenner til er Kymriah pr i dag finansiert i 15 Europeiske land og i mange andre land er prosessen mot en eventuell godkjenning pågående. Det denne pasient-gruppen nå eventuelt kan få tilbud om er en behandling som gir lang overlevelse og potensielt varig kurativ effekt, sammenlignet med dagens palliative regimer med kort forventet overlevelse.

Hilsen

Arne Kolstad
Overlege dr med
Leder av Norsk Lymfomgruppe
Onkologisk avdeling
Kreftklinikken
OUS Radiumhospitalet

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

Bestilling nr: ID2019_141

Tittel på bestillingen:
Tisagenlecleucel (Kymriah) - Indikasjon II – Revurdering. Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:
Kymriah (tisagenlekleucel) er CAR-T celleterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

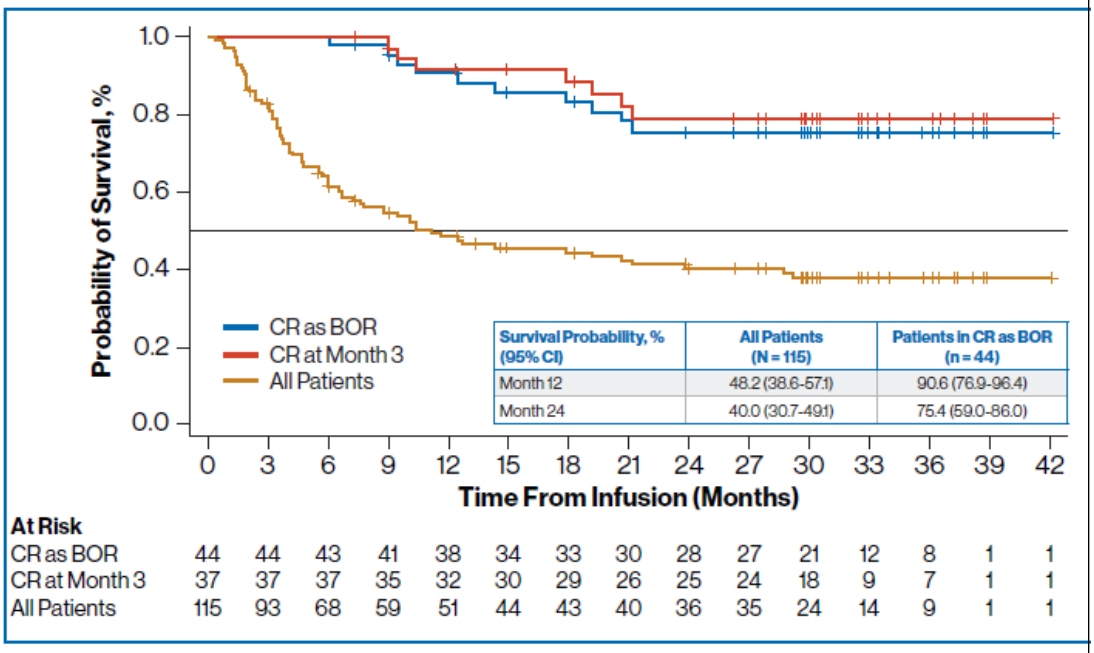
Tisagenlekleucel er tidligere metodevurdert (ID2017_116)[1]. Beslutning i Beslutningsforum (23-09-2019):

1. Tisagenlecleucel (Kymriah) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Klinisk effekt og sikkerhet for tisagenlekleucel er vist i en åpen, enarmet, fase 2 studie (JULIET) hos voksne pasienter med r/r DLBCL (167 innrullerte pasienter, 115 infuserte pasienter).

Nå er det nylig publisert resultater fra datakutt 01-07-2019, etter median oppfølgingstid 32,6 måneder. Dette er om lag 6 måneder lenger oppfølgingstid enn det som var tilgjengelig ved tidspunktet for metodevurderingen (datakutt 11-12-2018).

Median OS = 11,1 måneder (95 % KI: 6,6 – 23,9 måneder).



Figur 1 Kaplan-Meier plot av OS (JULIET)

[1] https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleuleucel%20(Kymriah)_ID2017_116%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

Nye Real World Data[2,3] gir informasjon om pasientkarakteristika, ventetid fra leukaferese til infusjon, bruk av kjemoterapi i ventetiden (bridging therapy), responsrater, sikkerhet (cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), nevrologiske bivirkninger) og sykehusinnleggelser ved bruk av tisagenlekleucel i klinisk praksis.
Legemiddelkostnader (inkl. mva.): Legemiddelkostnaden per pasient er 4 millioner NOK (maks AUP inkl. mva). Om lag 20 voksne pasienter med r/r DLBCL er aktuelle for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge. Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene vil være om lag 53 – 76 millioner NOK per år i år fem, hvis tidsagenlekleucel innføres til behandling av voksne med r/r DLBCL.
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): MT 23-08-2018
Leveringstid: Det er legemiddelfirmaet selv som er forslagsstiller, og som ønsker å levere dokumentasjon til revurdering.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket vurderer at det er grunnlag for å gjøre en revurdering.

I metodevurderingen av tisagenlekleucel fra 2019, identifiserte Legemiddelverket en rekke viktige begrensninger og usikkerheter i den helseøkonomisk analysen, herunder usikkerhet om størrelsen på mereffekten og om langtidsvirkninger av tisagenlekleucel pga. relativt kort oppfølgingstid i JULIET. Nå finnes OS-data med 6 måneder lenger oppfølgingstid fra JULIET. Videre finnes det nå noe Real World Data som kan belyse vurderingen av mereffekt og ressursbruk ved behandling med tisagenlekleucel.

[2] ASH 2019. Poster 1599. Riedell P A et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Clinical Outcomes, Toxicities, and Patterns of Use in Institutions Utilizing Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. Abstract tilgjengelig her: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1599/427377/A-Multicenter-Retrospective-Analysis-of-Clinical

[3] ASH 2019. Poster 766. Jaglowski S et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy Registry

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_141

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 lymfomer, siste utgave kom 09.01.19

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☒
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Se innsendt innspill fra Arne Kolstad, leder av Helsedirektoratets handlingsprogramgruppe og leder av Norsk Lymfomgruppe. Det er kommet nye resultater som gjør at det er grunn til å ta saken inn i Nye Metoder og bestille en oppdatert metodevurdering.

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

Navn: Bente Bryhn **E-post: bente.bryhn@helsedir.no** **Tlf.: 92823841**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 051-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag fra Eyecheck System Norge AS.
- Metoden er et diagnose- og pasientoppfølgningsverktøy via digital kommunikasjon og bildeoverføring for netthinneundersøkelse. Metoden er tiltenkt å følge opp diabetespasienter regelmessig for å avdekke diabetisk retinopati slik Helsedirektoratet har anbefalt i sin «Nasjonal faglige retningslinje for diabetes».
- Dette skybaserte digitale verktøyet tilrettelegger for samhandling og kommunikasjon (netthinnefotografering og gradering) mellom alle aktørene skissert i Helsedirektoratets «Program for regelmessige netthinne-undersøkelser for diabetisk retinopati» (link).
- I korte trekk ønsker man at personer med diabetes uten alvorlige øyekomplikasjoner skal screenes med netthinnefoto lokalt f.eks hos optiker eller et lokalt medisinsk senter. Videre må bildene overføres fra de som tar netthinnefoto til den som skal tolke / gradere bildet. Dette må organiseres via en digitalmedisinsk løsning.
- Eyecheck System vil bli CE merket i 2020 ihht. MDD class 1 og videre klasse 2a for fremtidige MDR for software og det regulatoriske forløpet er startet. Systemet faller i dag inn under kravene for et PACS – en kategori for medisinske system som ikke må CE merkes.
- Det antas at bare 60% av pasienter med diabetes blir regelmessig undersøkt for diabetisk retinopati da det ikke finnes noe organisert system.
- Pasientgruppen som berøres regnes å være i størrelsesorden 260.000 – 280.000. Tallet i 2017 var 245.000.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Andre tilsvarende metoder er under utvikling.
- Metoden vil kunne gi flere personer med diabetes tilbud om fotoundersøkelse av netthinnen og fange opp flere personer med risiko.
- Metoden medfører overføring av pasientsensitiv informasjon. Systemet er ifølge forslagstiller GDPR-kompatibelt etter dagens standard.
- Identifisert fire kliniske studier hvor det er oppgitt at rekrutteringsstatus er fullført.
- Identifisert flere systematiske oversikter og en «scoping review». Identifisert en Cochrane-rapport fra 2018.
- Uklart hva forslagstiller ønsker metodevurdert. Ønskes det spesifikk vurdering av Eyecheck system metoden eler vurdering av ny organisering for netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati. FHI vurderer det slik at det er lite hensiktsmessig å metodevurdere a) kun Eyecheck system og b) den organisatoriske anbefalingen i Helsedirektoratets rapport fra 2018.
- Kan vurdere å skrive en oppsummering av Cochrane publikasjon fra 2018, samt legge til en helseøkonomisk vurdering for det norske markedet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Faglig innspill: Det gjøres nå et større systematisk arbeid med diabetes retinopati (DR) screening i det nasjonale øyemiljøet i regi av Helse Nord, og det er nå ikke ønskelig å sette diabetesscreening ut til et privat firma. Skal gjennomføres en pilot sommeren 2020 i Helse Nord hvor Eyecheck har tilbudt at den skybaserte løsningen for overføring av bilder fra optiker kan brukes, men der sykehuset vurderer bilder. Med andre ord gis sykehuset tilgang til skyløsningen og gjør alle kliniske vurderinger. Nytten av dette vil bli vurdert, spesielt i de tilfeller hvor optiker langt fra øyelege kan sende bilder til sykehus. Det finnes også andre kommersielle leverandører av DR screening som har lengere erfaring og bruker AI-løsninger i tillegg, f.eks Eyenuk og Retmarker.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente erfaringer og anbefalinger fra det nasjonale øyemiljøet og pilot i Helse Nord, før man ser på kommersielle løsninger for overføring av bilder og gradering av disse.

Helse Midt Norge RHF:
Faglig innspill: Behovet for liknende metode vil melde seg i takt med innføring av nytt program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati. Det finnes ulike tilbydere av denne metoden og organiseringen rundt selve fotograferingen er ulike. Det bør legges opp til en bred metodevurdering som ser på ulike tilbydere hvor hensyn til behov regionalt og nasjonalt overveies. Dette må komme på plass i takt med innføring av nytt program for regelmessige netthinne-undersøkelser for diabetisk retinopati. Eksempler på etablerte alternativer til metoden er: Digifundus EyePACS. Det gjøres oppmerksom på at Helse Midt skal innføre Helseplattformen i løpet av de kommende årene. Her ligger det trolig også muligheter for bildeoverføring og mer helhetlig oversikt over pasientens diabetesoppfølging, behandling og regulering som også er viktige parametre i øyelegens vurdering.

Samlet vurdering / prioritering: FHIs forslag kan være en klok måte å gå videre på og bør diskuteres i Bestillerforum som et alternativ

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser ikke behov for nasjonal metodevurdering. Begrunnelse: Hdir har som ledd i arbeidet med Nasjonal diabetesplan utarbeidet en rapport som anbefaler program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati (IS-2752). På bakgrunn av dette leder nå Helse Nord et interregionalt prosjekt som skal følge opp rapporten. Foreløpig er ikke denne prosedyren inkludert i diabetesretningslinjen.

Helsedirektoratet er kjent med metoden og ble kontaktet av firmaet i 2018. Mange av elementene som firmaet beskriver er i tråd med rapport IS-2752. Det er flere utfordringer med metoden: avgrensninger mot andre pasientgrupper (hos optikeren), integrering mot helsetjenestens IKT systemer (innkallingsenheter), oppkopling mot helseregistre, og finansieringsløsninger med ulike aktører. IKT utfordringer, helseregistre og finansieringsløsninger skal vurderes av det interregionale prosjektet.

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):

Eyecheck System Norge AS

Navn på kontaktperson:

Anette Lillebill Moe

Telefonnummer:

93674230

E-postadresse:

anette@eyecheck-system.com / post@eyecheck-system.com

Dato og sted:

Oslo, 16.01.2020

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Skybasert plattform, for gradering av netthinnefoto

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Alle personer med diabetes skal i henhold til nasjonale retningslinjer få undersøkt øyebunnen (netthinnen) minimum annethvert år for å oppdage potensielt synstruende diabetesforandringer (diabetes retinopati). Øyebunnsundersøkelser gjøres oftest hos en øyelege, men nye norske tall tyder på at kun 60 % av pasienter med diabetes får den nødvendige screeningsundersøkelsen.

Viktigheten av å få på plass et nasjonal screening program, kan lett sees i sammenheng med at nærmere 40% av norske diabetikere ikke screenes. Uoppdaget retinopati er en av de hyppigste årsakene til blindhet i den industrialiserte delen av verden. Det er godt dokumentert internasjonalt at regelmessige netthinneundersøkelser for å avdekke diabetisk retinopati på et tidlig tidspunkt er effektivt. Norge har ingen oversikt over antall personer med alvorlig synstruende retinopati eller blindhet på grunn av diabetes.

Den nye Diabetesplanen fra Helse- og omsorgsdepartementet ble offentliggjort i desember 2017. Videre ble Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati publisert i april 2018. (https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/Program-for-regelmessige-netthinneundersokelser-for-diabetisk-retinopati)

I korte trekk ønsker man at personer med diabetes uten alvorlige øyekomplikasjoner skal screenes med netthinnefoto uten legekonsultasjon lokalt. Netthinnebildene kan tas ved en annen lokalisasjon enn der bildet blir tolket, gjerne hos en optiker eller et lokal medisinsk senter. Videre må bildene overføres fra der foto ble tatt til der en tolker/graderer befinner seg. Dette må organiseres via en digitalmedisinsk løsning.

Endring i prosedyren vil gi både Helseforetakene og pasientene gevinst. For optimalt å kunne endre prosedyre må man ta i bruk **et egnet diagnostikkverktøy for digital kommunikasjon og rådgivning** som knytter netthinnefotograf/optikere/lokale medisinske senter/privatpraktiserende øyeleger og øyeavdelinger hos HFene bedre sammen.

ECS leverer en skybasert «software as a service» løsning som tilrettelegger for et faglig forsvarlig, kostnadseffektivt og bærekraftig system som følger opp anbefalingene fra Helsedirektoratet om hvordan regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati skal gjennomføres og organiseres mellom aktørene.

Eyecheck System har utviklet en skybasert komplett programvareløsning for dette. Et diagnostisk redskap for registering, innhenting og gradering av netthinnefoto og de tilhørende pasientdata som er beskrevet i organisering av nytt desentralisert system, skissert i «Program for regelmessig netthinneundersøkelser». Tjenesten tilrettelegger for sikker og kryptert overføring av netthinne foto og persondata.

Kort beskrevet er Eyecheck System skybasert, kjører Microsoft Azure og hostes på deres norske servere. ECS er designet etter de gjeldende krav i helsenormen, GDPR kompatibelt etter dagens standard og godkjent 3.partsleverandør i Norsk Helsenett. Systemet er tilrettelagt for utveksling av data via API og NHN mot system som DIPS og EPJ.

Ved å ta i bruk «anbefalt program for regelmessig netthinneundersøkelser for diabetes retinopati» og Eyecheck Systems diabetesmodul vil man kunne gi flere personer med diabetes tilbud om fotoundersøkelse av netthinnen, og er særskilt rettet mot de pasientene som kan bli oversett i det tradisjonelle systemet og som har høy risiko for øyekomplikasjoner. Endring i metoden har potensielt stor samfunnsøkonomisk nytte da behovet for øyelegekonsultasjon kan reduseres betraktelig, sekundære reisekostnader bortfaller og det frigjøres tid til andre pasientgrupper som har behov for øyelegeoppfølging.

Gjennom å ta i bruk Eyecheck systems diabetesmodul vil man kunne tilby et helhetlig digitalt medisinsk system som gjør det mulig med desentralisert netthinnefotografering og sentral gradering. Det vil føre til en enhetlig og robust kvalitet på øyeomsorgen til alle norske diabetikere.

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?)

Dagens system for øyeundersøkelser for diabetisk retinopati bygger på at pasientens fastlege har ansvar for å henvise pasientene til undersøkelse hos øyelege i spesialisthelsetjenesten. Systemet for å utføre dette ansvaret fungerer ikke godt nok i dag ifølge utredningen fra Helsedirektoratet som peker på utfordringer innen pasientlogistikk og dets medførende høye kostander, stor andel drop-out og manglende øyelegekapasitet. Mange pasienter må reise opptil 1 dag for å kunne ta disse bildene hos nærmeste øyelege eller øyeavdeling.

Bare 60% av pasienter med diabetes mellitus blir regelmessig undersøkt for diabetisk retinopati, da det ikke er noe organisert system.

I dag finnes det ikke noe nasjonalt system for registering, oppfølgning eller innhenting av forskningsdata for pasientgruppen med diabetes retinopati.

Punkt 4.4 i «Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati» oppsummerer dagens praksis slik:

«Gjeldende Nasjonal faglig retningslinje for diabetes anbefaler henvisning til øyelege fem år etter diagnosetidspunkt ved diabetes type 1 og umiddelbar henvisning til øyelege når diagnosen stilles ved diabetes type 2. Dersom det ikke påvises tegn til retinopati er det tilstrekkelig med netthinneundersøkelse hvert 2. år. Disse anbefalingene har i hovedsak vært uendret siden 1995. Prosedyren er med andre ord todelt: Fastlegen/lege ved diabetespoliklinikk henviser pasienten til øyelege/øyepoliklinikk. Øyelege/øyepoliklinikk er ansvarlig for innkalling av pasienten, undersøkelse og for den videre oppfølging. Øyelege/øyepoliklinikk skal ved hver kontroll sende epikrise til den legen/den institusjon som henviste pasienten. Det varierer noe hvor godt dette etterleves. Ut fra dette har øyelegen ansvaret for den videre oppfølging av pasienten etter første gangs henvisning.

Fastlegen/diabetespoliklinikken har imidlertid også et ansvar for å kontrollere at anbefalingene gitt i de nasjonale retningslinjene om årskontroll ved diabetes, deriblant regelmessige øyekontroller, følges opp. Det foreligger ingen rutiner eller anbefalinger om at fastlegen/diabetespoliklinikken skal informere øyelegen om status og ev. endringer i pasientens sykdom, som blodsukkerkontroll (HbA1c), blodtrykk, protein i urinen (U-AKR) og ev. utvikling av andre senkomplikasjoner. Kunnskap hos øyelegene om den enkelte pasients risiko både for utvikling og ev. forverring av diabetisk retinopati er en del av beslutningsgrunnlaget med tanke på videre behandling og oppfølging. For den legen som behandler pasientens diabetes er kunnskap om forekomst og ev. forverring av diabetisk retinopati viktig både for valg av medikamenter og for intensiteten i oppfølgingen, særlig gjelder det behandling av pasientens blodsukker og blodtrykk. Kommunikasjonen mellom nivåene er derfor meget viktig for å oppnå best mulig behandling av diabetisk retinopati. Det er ingen krav til øyelegene om at de skal bruke internasjonalt anerkjente graderinger når de beskriver øyestatus hos en pasient med diabetes. Det medfører at epikrisene fra øyelegene er lite standardiserte og noen ganger svært vanskelige å tolke for ikke-øyeleger.»

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?	☒	☒

Endringen i metode vil kreve en omorganisering av dagens rutine for oppfølgning av denne pasientgruppen. Utdrag fra «Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati» 1, sammendrag:

«Programmet bygger på en omforent forståelse av de faglige kravene til kompetanse, organisering og teknologi for å sikre faglig forsvarlighet og effektivitet. Det legger til rette for tydelig ledelse for å utøve sørge-for-ansvaret og samarbeid og oppgavedeling mellom øyeleger, øyesykepleiere og optikere. Hvordan det konkret skal organiseres er opp til hvert enkelt RHF/HF.»

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

Eyecheck System er etter MDD å regne som medisinsk utstyr, men kan defineres som PACS. (A picture archiving and communication system) Alle Eyecheck Systems moduler inkludert diabetesmodulen vil bli CE merket i 2020 som klasse 1 ihht. MMD, og det regulatoriske løpet er startet. Videre vil Eyecheck System utvide sin klassifikasjon til 2a for MDR. Dette for også å kunne tilby test- og forskingsprosjekter innen maskinlæring og kunstig intelligens på plattform.

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

Annet (beskriv) ☒

Eyecheck System og dets moduler vil bli CE merket i 2020 ihht MDD class 1 og videre klasse 2a for fremtidige MDR for software, og det regulatoriske forløpet er startet. Systemet faller i dag inn under kravene for et PACS, en kategori for medisinske system som ikke må CE merkes.

PACS er pr definisjon: (A picture archiving and communication system (PACS) is a medical imaging technology which provides economical storage and convenient access to images from multiple modalities (source machine types). Electronic images and reports are transmitted digitally via PACS; this eliminates the need to manually file, retrieve, or transport film jackets, the folders used to store and protect X-ray film.)

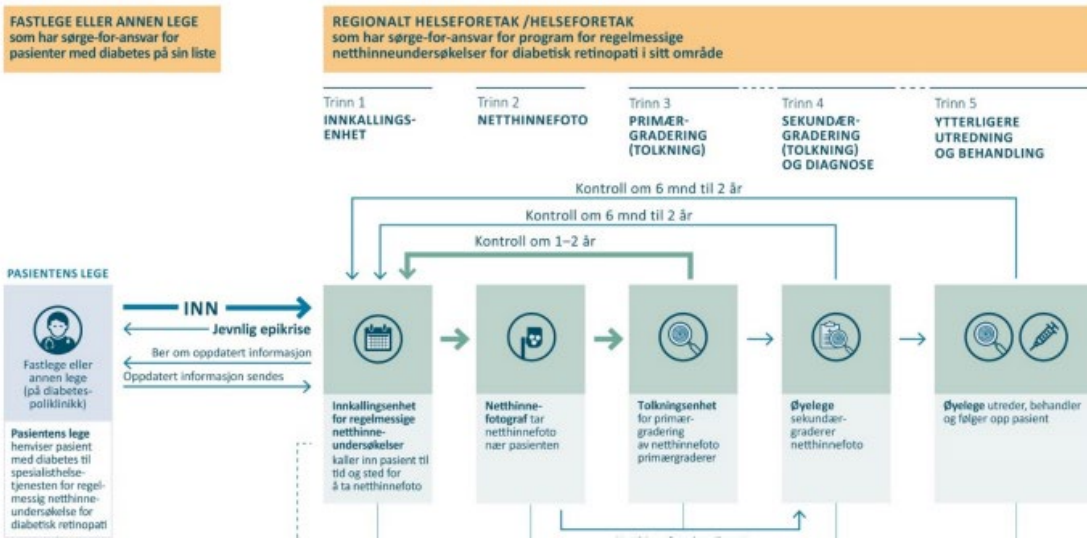
6. Metodens bruksområde:

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

I korte trekk ønsker man at personer med diabetes uten alvorlige øyekomplikasjoner skal kunne ta netthinnefoto lokalt, ved optiker/lokal medisinsk senter/privat praktiserende øyelege.

Netthinnebildene skal tas ved en annen lokalisasjon enn der bildet blir tolket. Bildene blir så overført via Eyecheck Systems portal fra netthinnefotograf til gradering av foto som kan delegeres til sykepleier med særskilt opplæring, enhet på øyeavdelingen eller reading senter på sykehuset.

Flytdiagram hentet fra programmet som viser organsiseringen:



Eyecheck System leverer en metode som tilrettelegger for samhandling og kommunikasjon mellom alle aktørene i programmet. Plattformen er tilrettelagt for de roller/utøvende funksjon de forskjellige ledd i screeningen prosessen skal utføre. Informasjonsutvekslingen blir kvalitetssikret ved at man kan innhente og sammenligne data for å kunne sikre lik kvalitet på oppfølging uavhengig av bosted da prosessen er lik for alle.

Dette tilbudet vil gi kunne gi flere personer med diabetes tilbud om fotoundersøkelse av netthinnen lokalt, uten behov for å reise til nærmete øyeavdeling eller avtale praktiserende øyelege.

I tillegg vil prosjektet ha potensielt stor samfunnsøkonomisk nytte da behovet for øyelegekonsultasjon kan reduseres betraktelig og frigjør tid til andre pasientgrupper som har behov for øyelegeoppfølging.

7. Finansieringsansvar

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

Hentet fra kapitel 8.1 i programmet:

«Finansieringsansvaret følger av sørge-for-ansvaret. RHFene har sørge-for-ansvar for spesialisthelsetjenester og dermed de aktuelle tjenestene. RHFene har også finansieringsansvar for tjenestene, med unntak av at avtalespesialistene delfinansieres gjennom folketrygdens takstsystem med utbetalinger fra Helfo. En utvidelse av tjenestetilbudet innebærer at dette i utgangspunktet må håndteres innenfor gjeldende finansieringsordninger. Ulike måter å organisere tjenestetilbudet på kan medføre behov for visse tilpasninger i finansieringsordningene. Tidligere i utredningen er det drøftet hvilke tjenester som skal utføres, hvor, og av hvilke personellgrupper. Dette påvirker hvordan tjenestene kan finansieres. Tjenestene som er beskrevet ovenfor er netthinnefotografering, primærgradering og sekundærgradering. Tjenestene kan utføres flere steder. Nedenfor drøftes primært at de utføres hos avtalespesialist, eller i poliklinikk (herunder tjenestesteder som har avtale med RHF Programmet som foreslås er bare en konkretisering av dagens sørge-for-ansvar og er slik sett finansiert via dagens finansieringsmodell, enten det drives som i dag eller på en bedre og mer kostnadseffektiv måte. Nedenfor vurderes tre alternativer for finansiering av tjenestene. Alternativene er takstfinansiering, innsatsstyrt finansiering (ISF) og at tjenestene tas inn i og finansieres gjennom godkjenningsordningen i Fritt behandlingsvalg. Egenandeler omtales i forbindelse med takstfinansiering…»

Eyecheck System leverer en lisensløsning som basert på grunnavgift og brukerlisens for helsepersonell, i en software as a service løsning.

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

Ja	Nei
☒	☐

Endringen som er foreslått ved å ta i bruk digitale verktøy for å kunne organisere aktørene innad i det anbefalte programmet er godt beskrevet, i kapitel 6 i. Der belyses det at det manglet et system for organisering.

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

Ja	Nei
☐	☒

Nei.

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

Metoden vil kunne gi faglig forsvarlig og optimal bruk av ressurser, personell og Teknologi gjennom bedre samhandling. Dette vil kunne frigjøre kapasitet hos avtalespesialistene og på poliklinikkene på sykehusene.

Omfanget av pasientgruppen som berøres regnes å være i størrelsesorden mellom 260.000-280.000 pr. 2020. Tallet i 2017 var 245.000 pr.

Denne pasientgruppen vil kunne få systematisk oppfølging av sine øyne som vil føre til at tidlig retinopati kan oppdages og behandles.

I programmet vises til et eksempel fra Storbritannia:

Data fra England og Wales viser at innføring av et nasjonalt screeningprogram for diabetesretinopati er effektivt. Retinopati blant diabetikere er ikke lenger er den viktigste årsak til blindhet i arbeidsfør alder. I 1999-2000 utgjorde diabetisk retinopati/makulopati 17,7 % av alle nyblinde, mens dette tallet var redusert til 14,4 % ti år senere svarende til en relativ reduksjon på 20 %. Norske data om antall personer med alvorlig synsnedsettelse/blindhet pga. diabetes finnes ikke.

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.

Problemstillingen for metodevurderingen som ønskes belyst er hva som skal til for å løfte programmet ut og ta i bruk nye digitale verktøy for å innovasjon, effektivisering og sikrer pasientoppfølgning.

«Anbefalt Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopatis» – basert på utredning fra Helsedirektoratet til Helse- og omsorgsdepartementet av 13.04.2018 som utgangspunkt.

Det er pekt på følgende utfordringer i programmet:

-Pasientens lege henviser ikke alltid til øyelege etter retningslinjene

- Underkapasitet hos mange øyeleger

- Svak kommunikasjon mellom egen lege/fastlege – sykehus – øyelege

- Svak standardisering av netthinnefotografering og tolking av netthinnefoto

- Ofte uhensiktsmessig og ineffektiv oppgavedeling mellom ulike yrkesgrupper

Helsedirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet utredet hvordan dagens system for øyeundersøkelse for diabetisk retinopati kan styrkes for å fungere bedre. Det er utredet hvordan det å ta netthinnefoto, tolke netthinnefoto, stille diagnosen diabetisk retinopati og følge opp pasientene kan gjøres bedre og mer effektivt enn i dag.

Et kritisk punkt har vært hvordan man skal organisere programmet i forhold til dataflyt, bildeflytting samt. å ivareta personsikkerhet for pasienten på tvers av aktørene.

Eyecheck System har laget utfyllende verktøy som muliggjør samhandlingen, slik det er skissert i programmet. Det er belyst i utredningen utfordringene med sikker sending av pasientdata, bilder og informasjon mellom de ulike aktørene i programmet og det må utvikles bedre verktøy for diagnostikkverktøy for digital kommunikasjon og rådgivning.

Eyecheck Systems diabetesverktøy løser utfordringene med den ønskede informasjonsflyten i 5 trinns systemet.

Programmet har utarbeidet en SWOT analyse for problemstillingene som følger ved å velge «delt prosedyre» slik det følger forslaget til metode endring.

Hentet fra programmet under punkt 5.10.3:

Tabell 5: SWOT: ***Delt prosedyre***, dvs. ulike enhet tar foto og tolker/graderer (og diagnostiserer), dvs. sistnevnte skjer uten pasient (jmf 5.10.1)

	Strenghts **Styrker**	**Weaknesses** **Svakheter**
Interne forhold	• Desentralisert (mindre reising for pas) • Økt **kapasitet** (samlebånd både på foto og tolkning) • Bedre **kvalitet** på tolkning når færre gjør det (stort nok volum) ➔ Mulighet for løpende kvalitetskontroll (av tolkningen)	• Krever flere kameraer ➔ dersom nye aktører, kan bli nye (og større) investeringer • Redusert mulighet for tilleggsundersøkelser (visus/trykk/OCT) samtidig med fotografering ➔ kan bli ekstra undersøkelse, annet sted • Mulig pasientmisnøye med manglende personlig konsultasjon (med øyelege) • Krever elektronisk billedoverføring • Krever et "ekstra trinn" digital kommunikasjon for overføring av kliniske opplysninger ved fotograferingen
	Opportunities Muligheter	**Threats Trusler**
Eksterne forhold	• Lokalt større eierforhold til prosessen (netthinnefoto) • Nettverksbygging med overføringsverdi til andre områder	• Fragmentering av ansvar (med flere aktører/trinn og oppdelt) • Manglende informasjon til pasient ved undersøkelsen • Ett ekstra trinn med mulighet for manglende informasjonsflyt (overføring av foto kan svikte, klinisk informasjon fra henvisning kan bli borte osv)

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

Ved å tilby nasjonal screening for diabetes retinopati vil man kunne tilby:

-Strukturert oppfølgning.

-Kan skape grunnlag for en nasjonal database som muliggjør forsking på innhentede data.

-Faglig forsvarlig delegering mellom profesjonene.

-Øke den medisinsk kvalitet.

-Bedre ressursbruk uten tilleggsinvesteringer i personale/utstyr/eiendom.

-Kapasitetsøkning for spesialisthelsetjenesten og økt kapasitet hos avtalespesialistene.

-Reduksjon i kostnadene forbundet med færre polikliniske konsultasjoner.

-Mindre sekundære kostnader gjennom besparelse ved mindre transport, ved lokale undersøkelser.

-Pasientvennlig og bærekraftig.

-Økt pasient sikkerhet.

-Tidligere avdekke begynnende patologiske endringer.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Uoppdaget retinopati er en av de hyppigste årsakene til blindhet i den industrialiserte delen av verden. Det er godt dokumentert internasjonalt at regelmessige netthinneundersøkelser for å avdekke diabetisk retinopati på et tidlig tidspunkt er effektivt. Norge har ingen oversikt over antall personer med alvorlig synstruende retinopati eller blindhet på grunn av diabetes. Data fra England og Wales viser god effekt av et helhetlig program for regelmessige netthinneundersøkelser. I løpet av en 10-årsperiode ble andelen nyblinde på grunn av diabetes redusert med ca. 20 % Det er grunn til å anta at denne forbedringen er overførbar til Norge.

Tall henvist til i programmet omtaler at det i dag er ca. 60 % av norske diabetikere som jevnlig følges opp med netthinnefoto, derav kan det forventes at er en andel av diabetikere som ikke får avdekket sin retinopati på et tidlig stadie. Dette viser tydelig hvorfor et nasjonalt program må tas i bruk.

Forventet effekt

Programmet har satt et mål om at målet er over 95 % av denne pasientgruppen skal bli regelmessig undersøkt med fastsatte intervaller i tråd med retningslinjen. Dette vil kunne være mulig når man tilrettelegger for at pasienter kan på tatt netthinnefoto raskere og enklere lokalt. Som følge av regelmessigheten i programmet vil man raskere fange opp endringer hos de pasientene som trenger videre oppfølgning og behandling.

Pr. i dag har vi i Norge ingen samlede forskingsdata for denne pasientgruppen

Ser man til andre land som har vært tidligere ute med å etablere nasjonale screening systemer, ser man en klar effekt i reduksjonen av retinopati og blindhet.

Med et nasjonal program forventer man at flere pasienter får et lokalt tilbud om screening, økt kapasitet hos avtalespesialistene og sikrer lik oppfølging uansett hvor i landet man bor.

Sikkerhet

Informasjon og pasientsikkerheten er ved bruk av Eyecheck Systems portal sikret å være i tråd med de gjeldene krav som er beskrevet i helsenormen, struktur bygget opp for å sikre dagens GDPR krav.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I 2017 var det ca. 245.000 pasienter med diagnostisert diabetes type 1 og 2 i Norge.

Man antar at pasientveksten fra 2017, har samme vekst som de siste årene, og man kan forvente at antallet diabetikere nå er mellom 260.000-280.000 i 2020.

Diabetes er et økende problem i de fleste industrialiserte land i verden, og også i Norge ser man en jevn økning av diabetikere. Ser man på omfanget av pasientgruppen som i dag ikke følges opp etter de retningslinjer som er utarbeidet av direktoratet. Det haster å få på plass nye strukturer for også å ha bærekraftige oppfølgingssystemer i møte med en voksende pasientgruppe.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Utredningen peker på at det er uønsket ressursbruk å bruke øyeleger til primærgradering, slik praksisen i stor grad er organisert i dag. Det vises til at en effektivisering og kapasitetsøkning avhenger av at prosedyren organiseres i
en delt prosedyre der den sentrale delen av prosedyren; selve tolkningen og diagnostiseringen gjøres *uten* pasient, og at dette også kan gjøres mer kostnadseffektivt ved at andre aktører enn øyeleger deltar i flere av trinnene i prosedyren.

Endring i prosedyren vil gi både Helseforetakene og pasientene gevinst. For optimalt å kunne endre prosedyre må man ta i bruk **et egnet diagnostikkverktøy for digital kommunikasjon og rådgivning** som knytter netthinnefotograf/optikere/lokal medisinske senter/privatpraktiserende øyeleger og øyeavdeling hos HF bedre sammen.
Dette vil kunne betraktelig effektivisere organiseringen av oppfølgingen av denne pasientgruppen.

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

Programmet Anbefalt Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati - Utredning fra Helsedirektoratet til Helse- og omsorgsdepartementet av 13.04.2018 skapet et godt grunnlag for videre å kunne se på hvordan systemet skal løftes ut nasjonalt.

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.)

Rapportens tittel: Anbefalt Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati - Utredning fra Helsedirektoratet til Helse- og omsorgsdepartementet av 13.04.2018

https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/anbefalt-program-for-regelmessige-netthinneundersokelser-for-diabetisk-retinopati/Anbefalt%20program%20for%20regelmessige%20netthinneunders%C3%B8kelser%20for%20diabetisk%20retinopati.pdf/_/attachment/inline/b3bb3a18-356d-4658-b633-926a47b4b014:da27a493b77c2ccf8f478bba584c2e4761b85bd9/Anbefalt%20program%20for%20regelmessige%20mrtthinneunders%C3%B8kelser%20for%20diabetisk%20retinopati.pdf

British Journal of Ophtalmology – Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis:

Conclusions The diagnostic accuracy of telemedicine using digital imaging in DR is overall high. It can be used widely for DR screening. Telemedicine based on the digital imaging technique that combines mydriasis with a wide angle field (100–200°) is the best choice in detecting the absence of DR and the presence of mild NPDR.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial.

https://bjo.bmj.com/content/99/6/823

_____

Diabetic Retinopathy Screening Using Telemedicine Tools: Pilot Study in Hungary

https://new.hindawi.com/journals/jdr/2016/4529824/#results

_____

Centers for Disease Control and Prevention: Telemedicine Increases Diabetic Eye Exams

More of the telemedicine participants were screened for diabetic eye disease at their community health clinic than participants being referred out to an eye care provider—94% were screened via telemedicine versus 56% when referred out.

https://www.cdc.gov/features/telemedicine-eye-disease/index.html

_____

Cost analysis of telemedicine diabetic retinopathy screening in a county hospital population

Our analysis indicates that telemedicine screening aimed at improving eye care for diabetic persons in the county hospital setting with its unique payer demographics results in substantial county, state, and federal budgetary savings. Telemedicine screening for DR is more cost-effective than many routinely provided health interventions. Because diabetic eye disease is the leading cause of blindness among adult Americans, these results support widespread use of telemedicine as part of the medical care of diabetic persons in the county hospital setting. Additional savings can come by addressing image unreadability.

https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2270933

_____

Telemedicine for Diabetic Retinopathy Screening

https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2627934

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

Eyecheck System Norge AS,
Leverer et skybasert digitalt verktøy som tilrettelegger for samhandling og kommunikasjon mellom alle aktørene skissert i Helsedirektoratets anbefaling til regelmessig program for netthinneundersøkelser. Plattformen er tilrettelagt for de roller/utøvende funksjon de forskjellige ledd i screeningen prosessen skal utføre. Informasjonsutvekslingen blir kvalitetssikret igjennom at man kan innhente og sammenligne data for å kunne sikre lik kvalitet på oppfølging uavhengig av bosted da prosessen er lik for alle.

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

Eyecheck System vil bli CE merket løpet av 2020.

Eyecheck System er etter MDD ikke regnet som medisinsk utstyr, men defineres som PACS. (A picture archiving and communication system) Alle Eyecheck Systems moduler inkludert diabetesmodulen vil bli CE merket i 2020 som klasse 1 ihht. MDD, og det regulatoriske løpet er startet. Videre vil vi utvide vår klassifikasjon til 2a for MDR for også å kunne tilby test- og forskingsprosjekter innen maskinlæring og kunstig intelligens på vår plattform.

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

Oftalmologi er et av de få fagfeltene med stor grad av digitalisering. Fagfeltet er dermed godt egnet for innfasing av nye digitale- prosedyrer og tjenester.

Som dokumentert i mange internasjonale publikasjoner, leverer slike tjenester høy grad av medisinsk kvalitet. Gjennom digital samhandling og desentralisert oppfølging, vil pasienten kunne spare tid og reisevei. For helsetjenesten vil kapasiteten hos blant annet øyeleger øke. Dette også redusere kostnadsnivået for offentlige helsetjenester.

Fagfeltet vil kunne organiseres mer effektivt gjennom en implementering av et mer digitalt system, for oftalmologisk oppfølging av diabetiske pasienter. Gjennom å ta i bruk nye metoder, vil man kunne få et strukturert og samordnet tilbud.

Den ønskede nye strukturen for screening og oppfølgning, baserer seg på en desentralisert foto- og anamnesetaking. Mens spesialistvurdering er sentralisert. Dette vil være mulig gjennom å benytte godt egnede diagnostikkverktøy for digital kommunikasjon og rådgivning.

Dette vil kunne styrke det nasjonale helsetilbud for diabetikere betydelig, uten at det går på bekostning av den allerede sprengte kapasiteten i det offentlige øyehelsevesen.

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.)

Forslagsstiller – Eyecheck System Norge har økonomiske interesser i saken.

Eyecheck System er har utviklet og selger lisens for en «Software as a service» strukturerte skybaserte tjenesten som muliggjør samhandling mellom alle aktørene beskrevet i anbefalingen til programmet ihht til de krav og forventninger som stilles til faglig kvalitet og sikkerhet.

FHI Folkehelseinstituttet

MedNytt Metodevarsling for helsetjenesten

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto

1.1 Oppsummering

Forslag fra produsent av Eyecheck system: et digitalt medisinsk system for netthinneundersøkelse for diabetisk retinopati, der netthinnefotografering og bildegradering kan gjennomføres av ulike aktører til ulik tid og sted. Dette skal kunne bidra til at netthinneundersøkelse blir lettere tilgjengelig, og dermed at Helsedirektoratets anbefalinger om jevnlig undersøkelse av netthinne hos alle personer med diabetes blir nådd.

Populasjon: personer med diabetes	**Komparator:** dagens system
Intervensjon: telemedisin, f.eks, Eyecheck system	**Utfall:** antall pasienter undersøkt, bruk av tid,

1.2 Type metode	1.3 Finansieringsansvar	1.4 Fagfelt i MedNytt	1.5 Status for godkjenning
☐ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☒ Medisinsk utstyr ☒ Annet: Defineres som PACS = bildearkiv og kommunikasjonssystem	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	1: Øye 2: Organisatoriske tiltak	☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking **Kommentar:** CE-merkes ila 2020. Defineres som PACS: ikke nødvendig med CE-merke.

1.6 Status for bruk

☒ Under utvikling ☐ Brukes i Norge ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Revurdering
☐ Under innføring ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret metode

Kommentar: Usikkert i hvilken grad metoden brukes nasjonalt/internasjonalt

1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Aktuelle områder for metoden	
Metodevurderinger	**Andre produkter**	☐ Effekt	☐ Etikk
☐ Fullstendig metodevurdering	☐ Kartleggingsoversikt	☐ Sikkerhet	☐ Jus
☐ Hurtig metodevurdering	☐ Forenklet metodikk	☒ Helseøkonomi	☐ Annet:
☒ Annen metodevurdering	☐ Formidling	☐ Organisatorisk	
☐ Forenklet metodikk	☒ Annet: Se kommentar		

Kommentar: Det er uklart i forslaget hva forslagsstiller ønsker av en eventuell metodevurdering; om det ønskes spesifikk vurdering av Eyecheck system metoden, eller om det ønskes vurdering av ny organisering for netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati (som nevnt i Helsedirektoratets anbefaling fra 2018). FHI vurderer det dithen at det er lite hensiktsmessig å metodevurdere a) kun Eyecheck system, og b) den organisatoriske anbefalingen i Helsedirektoratets rapport fra 2018. Dersom det er ønske om å metodevurdere flere ulike tiltak som kan øke andel personer med diabetes som gjennomfører netthinneundersøkelse, kan man kan vurdere å **skrive en oppsummering av Cochrane publikasjonen fra 2018, samt å legge til en helseøkonomisk evaluering** for det norske markedet.

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

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto

Generisk navn	Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto (bildearkiv og kommunikasjonssystem)
Produktnavn	Eyecheck system
Produsenter	Eyecheck system Norge AS

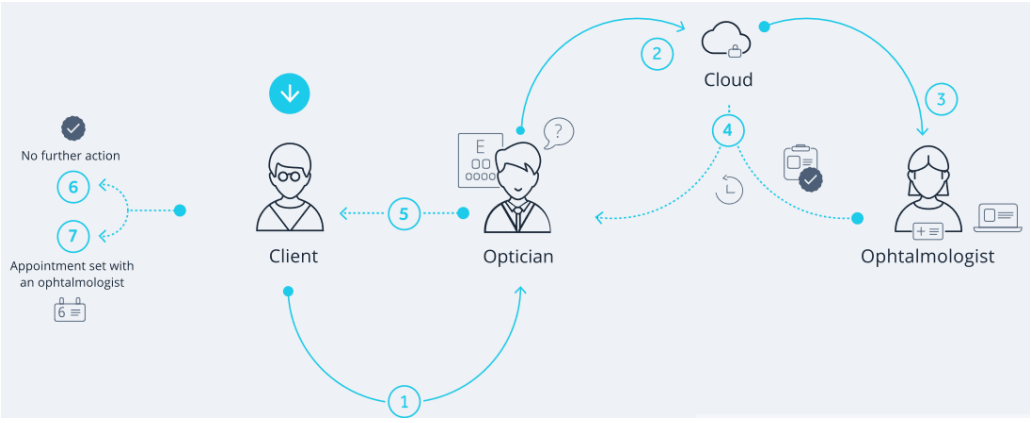
2.2. Beskrivelse av metoden

Prinsipp for metode

Forslaget omhandler Eyecheck system: et skybasert, diagnostisk software-redskap for å kunne registrere, innhente og gradere netthinnebilder og tilhørende pasientdata. Forslagsstiller beskriver metoden som et ledd i et øyehelseprogram for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati, utredet av Helsedirektoratet (1).

Forslagsstiller skisserer metoden slik: 1) personer med diabetes uten alvorlige øyekomplikasjoner skal kunne ta netthinnefoto lokalt, f.eks. hos optiker. 2) Bildene kan lastes opp i Eyecheck system. 3) Bildene graderes (f.eks. av øyeavdeling) på en annen lokasjon enn der bildene ble tatt. 4) Resultatet av graderingen kan kommuniseres tilbake til f.eks. optiker, via Eyecheck system skyen. 5) Optiker kommuniserer videre med pasient. Avhengig av resultatet: 6) trenger ikke å gjøre noe ytterligere, eller 7) pasienten henvises til øyelege.

Figur 1: *Trinnvis fremstilling av metoden (2)*



Det er noe uklart om forslagsstiller spesifikt ønsker innføring av Eyecheck system, eller om forslaget gjelder generell innføring av organiseringen som presentert i rapporten fra Helsedirektoratet («Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati») (1). I forslaget nevnes det at det ønskes at en eventuell metodevurdering hovedsakelig skal belyse «*hva som skal til for å løfte programmet ut og ta i bruk nye digitale verktøy for å innovasjon, effektivisering og sikrer pasientoppfølging*».

OBS! Andre tilsvarende metoder er under utvikling, hvor det blant annet benyttes kunstig intelligens som kan detektere tegn på diabetisk retinopati (3;4). Ett av disse systemene er IDx-DR som er godkjent av FDA (4). Ifølge forslaget vil Eyecheck system utvide sin CE-klassifikasjon for å kunne tilby test- og forskningsprosjekter innen maskinlæring og kunstig intelligens på plattform.

Potensiell nytte	I følge forslaget vil metoden tilrettelegge for et faglig forsvarlig, kostnadseffektivt og bærekraftig system som følger opp anbefalingene fra Helsedirektoratet (1) om hvordan regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati skal gjennomføres og organiseres mellom aktørene. Metoden vil kunne gi flere personer med diabetes tilbud om fotoundersøkelse av netthinnen, og vil i større grad kunne fange opp personer med høy risiko for øyekomplikasjoner og som i det tradisjonelle systemet kan bli oversett. Forslagsstiller skriver videre at gjennom diabetesmodulen i Eyecheck system vil man kunne tilby et helhetlig digitalt medisinsk system som muliggjør desentralisert netthinnefotografering og sentralisert gradering, noe som igjen vil kunne føre til en enhetlig og robust kvalitet på øyeomsorgen for diabetikere uavhengig av bosted.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden medfører overføring av pasientsensitiv informasjon. I følge forslagsstiller er Eyecheck system GDPR-kompatibelt etter dagens standard, godkjent 3.partsleverandør i Norsk Helsenett, og tilrettelagt for utveksling av data via API og NHN mot journalsystemer som DIPS og EPJ.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Diabetisk retinopati er en mikrovaskulær komplikasjon av diabetes mellitus (5). Vedvarende forhøyet blodsukker forårsaker skade på blodårer og nerver i netthinnen, som følge av utposninger på blodårene (mikroaneurismer) og små blødninger (5;6). Diabetes retinopati utvikler seg fra mild og non-proliferativ retinopati (ikke nydannelse av blodkar), via moderat og alvorlig non-proliferativ retinopati, til proliferativ retinopati (med nydannelse av blodkar fra retina) (6). Makulaødem er hovedårsaken til redusert syn hos denne pasientgruppen og karakteriseres av cystisk fortykkelse av netthinnen (6). Metoden er aktuell for bruk til netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati. Dette vil si at alle personer med diabetes (uavhengig av type) vil kunne ha nytte av metoden. Ifølge forslagsstiller var det ca 245 000 personer med diabetes mellitus (type 1 og 2) i Norge i 2017. Det eksakte antallet personer med diabetes i Norge per i dag er ukjent, men ifølge forslaget kan det estimeres at mellom ca 260 000 og 280 000 personer har diabetes i Norge i 2020 ved å ta pasientvekst i betraktning.
Dagens behandling	God kontroll over blodsukker og blodtrykk kan bidra til å redusere og til dels stoppe utviklingen av diabetisk retinopati (5;6). Nasjonal faglig retningslinje for diabetes anbefaler jevnlig undersøkelse av netthinne hos alle personer med diabetes for å hindre utviklingen av diabetisk retinopati (7). Det finnes ingen organisert øyeundersøkelse ved diabetes i Norge i dag. Ifølge forslagsstiller gjennomgår kun 60 % av norske pasienter en netthinneundersøkelse. I dagens system for netthinneundersøkelse for retinopati henvises pasient via fastlege/diabetespoliklinikk til øyelege/øyepoliklinikk (1). Øyelege/øyepoliklinikk er ansvarlig for å innkalle pasienten, gjennomføring av undersøkelsen og for den videre oppfølging, samt sende epikrise til fastlegen/institusjonen som henviste pasienten ved hver kontroll (1). I følge Helsedirektoratets rapport fra 2018 finnes det ikke rutiner for kommunikasjon og oppfølging av systematisk netthinneundersøkelse for diabetisk retinopati (1). Dette samsvarer med forslaget der det opplyses om at det ikke finnes et «*nasjonalt system for registrering, oppfølging eller innhenting av forskningsdata for pasientgruppen med diabetisk retinopati*».
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

2.3 Referanser

1. Helsedirektoratet. Anbefalt: Program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati [Utredning]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2752. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/anbefalt-program-for-regelmessige-netthinneundersokelser-for-diabetisk-

retinopati/Anbefalt%20program%20for%20regelmessige%20netthinneunders%C3%B8kelser%20for%20diabetisk%20retinopati.pdf/_/attachment/inline/b3bb3a18-356d-4658-b633-926a47b4b014:da27a493b77c2ccf8f478bba584c2e4761b85bd9/Anbefalt%20program%20for%20regelmessige%20mrtthinneunders%C3%B8kelser%20for%20diabetisk%20retinopati.pdf

2. Eyecheck system Norge AS. Eyecheck system [Nettside]. [cited 04.03.2020]. Available from: https://www.eyecheck-system.com/nb-NO/#welcome
3. Verily. Launching a powerful new screening tool for diabetic eye disease in India [Nettside]. Verily [cited 04.03.2020]. Available from: https://verily.com/stories/launching-a-powerful-new-screening-tool-for-diabetic-eye-disease-in-india/
4. IDx. IDx-DR [Nettside]. [cited 04.03.2020]. Available from: https://www.eyediagnosis.co/idx-dr-eu-1
5. Bjørn Olav Åsvold. Diabetes [Nettside]. Store Medisinske Leksikon [updated 08.10.2019; cited 04.03.2020]. Available from: https://sml.snl.no/diabetes#-Senkomplikasjoner
6. Norsk oftalmologisk forening. Retina. 2017. In: Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi [Internet]. Helsebiblioteket. Available from: https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati
7. Helsedirektoratet. Diabetes [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det ble identifisert fire kliniske studier i studieregistre (WHO og clinicaltrials.gov), som har studert telemedisin og modell for «fjern-screening» av diabetisk retinopati. Alle de fire studiene har oppgitt rekrutteringsstatus som fullført. Det er ikke identifisert pågående studier med aktiv rekrutteringsstatus.

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3. Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering ***- nasjonalt/lokalt -*** [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i Norge.]	Det er ikke funnet noen gjennomførte eller pågående metodevurderinger fra Norge vedrørende Eyecheck system eller tilsvarende metode.
Metodevurdering / systematiske oversikt ***- internasjonalt -*** [Sjekk søkelogg: Angi om metoden tidligere har vært vurdert i utlandet, f.eks. EUnetHTA.]	Det er identifisert flere systematiske oversiktsartikler (8-12) fra 2015-2020 og en «scoping review» (13) fra 2019, som omhandler teleoftamologi for diverse øyesykdommer, inkludert diabetisk retinopati. Disse er basert på varierende mengder randomiserte, kontrollerte studier. Det er usikkert om ulike produkter innen telemedisin spesifikt nevnes i artiklene. Det er også identifisert en Cochrane-rapport fra 2018, som undersøker en rekke ulike metoder for å øke netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati (14). Her nevnes «telemedisin» kun én gang, og det er vanskelig å finne om det er inkludert resultater for bruk av telemedisin som metode. Det er ikke identifisert internasjonale pågående metodevurderinger vedrørende Eyecheck system eller tilsvarende metode.
Metodevarsel	Det er identifisert tre metodevarsler/nyhetsbrev fra 2018, fra Canada (15;16) og Malaysia (17). To av disse omhandler IDx-DR som er en metode for automatisert screening av netthinne retinopati ved hjelp av et kunstig intelligens diagnosesystem, mens den tredje omhandler IRIS (Intelligent Retinal Imaging Systems).

3.4 Referanser

8. Fatehi F, Jahedi F, Tay-Kearney ML, Kanagasingam Y. Teleophthalmology for the elderly population: A review of the literature. International journal of medical informatics 2020;136:104089.
9. Kawaguchi A, Sharafeldin N, Sundaram A, Campbell S, Tennant M, Rudnisky C, et al. Tele-Ophthalmology for Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association 2018;24(4):301-8.
10. Labiris G, Panagiotopoulou EK, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. International journal of ophthalmology 2018;11(2):314-25.
11. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. The British journal of ophthalmology 2015;99(6):823-31.
12. Tapp RJ, Svoboda J, Fredericks B, Jackson AJ, Taylor HR. Retinal photography screening programs to prevent vision loss from diabetic retinopathy in rural and urban Australia: a review. Ophthalmic epidemiology 2015;22(1):52-9.
13. Caffery LJ, Taylor M, Gole G, Smith AC. Models of care in tele-ophthalmology: A scoping review. Journal of telemedicine and telecare 2019;25(2):106-22.
14. Lawrenson JG, Graham-Rowe E, Lorencatto F, Burr J, Bunce C, Francis JJ, et al. Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(1).
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. IDx-DR: Automated Screening for Diabetic Retinopathy. I: CADTH, editor. Canada2018.

16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Intelligent Retinal Imaging Systems for the Telescreening of Diabetic Retinopathy. I: CADTH, editor. Canada2018. s. 24.
17. Malaysian Health Technology Assessment Section. IDx-DR For Screening Of Diabetic Retinopathy In Primary Health Clinic. Malaysia: MaHTAS; 2018. s. 5.

4. Versjonslogg

ID2020_004 Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
09.03.2020	Laget egnethetsvurdering
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_004

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Hdir har som ledd i arbeidet med Nasjonal diabetesplan utarbeidet en rapport som anbefaler program for regelmessige netthinneundersøkelser for diabetisk retinopati (IS-2752). På bakgrunn av dette leder nå Helse Nord et interregionalt prosjekt som skal følge opp rapporten. Foreløpig er ikke denne prosedyren inkludert i diabetesretningslinjen.

Helsedirektoratet er kjent med metoden og ble kontaktet av firmaet i 2018. Mange av elementene som firmaet beskriver er i tråd med rapport IS-2752. Det er flere utfordringer med metoden: avgrensninger mot andre pasientgrupper (hos optikeren), integrering mot helsetjenestens IKT systemer (innkallingsenheter), oppkopling mot helseregistre, og finansieringsløsninger med ulike aktører. IKT utfordringer, helseregistre og finansieringsløsninger skal vurderes av det interregionale prosjektet.

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

Navn: Ingvild Felling Meyer
E-post: ingvild.felling.meyer@helsedir.no
Tlf.: 91808366

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

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

Saksnummer 052-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_016 Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte – utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA). (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller er avdelingsleder Rolf D. Pettersen, OUS, Barne- og ungdomsklinikken, Nyfødtscreeningen.
- Nyfødtscreeningen har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte for 25 alvorlige tilstander.
- Søknad om å utvide tilbudet om screening av nyfødte i Norge til å inkludere SMA, ble sendt fra OUS til HSØ 16. desember 2019. HSØ viser til at søknaden må behandles i Nye metoder før videre søknadsbehandling.
- Nyfødtscreening for SMA og tidlig diagnostisering er sentralt for å komme raskt i gang med behandling. Tidlig oppstart gir best nytte av tilgjengelig medisin; nå nusinersen (Spinraza) og snart trolig genterapi. Nyfødtscreeningen i Norge ligger langt framme internasjonalt, har nødvendig kompetanse og utstyr og kan etter forskriftsendring raskt inkludere SMA i screeningpanelet.
- I dag stilles diagnosen SMA etter klinisk mistanke til ulike tider etter fødsel avhengig av alvorlighetsgrad.
- Finansiering av tjenesten vil kunne dekkes av dagens takster for nyfødtscreening da vi i stor grad vil kunne benytte et etablert oppsett (SCID screening).

Innspill fra Oslo Universitetssykehus (hele innspillet er vedlagt)

- Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte er organisatorisk forankret i Barne- og ungdomsklinikken i OUS og har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte.
- Tjenesten er regulert av Forskrift om endringer i forskrift 29. juni 2007 nr. 742 om genetisk masseundersøkelse https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2017-10-13-1614.
- SMA har vært anbefalt inkludert i nyfødtscreeningen i USA siden juli 2018, og erfaringene fra USA er positive. Flere land i Europa har igangsatt pilotprogrammer (f. eks. Belgia og Tyskland) eller planlegger innføring, da det er en bred oppfatning om SMA egner seg spesielt godt for nyfødtscreening nå som effektive behandlinger finnes.
- Tidligere prosesser med utvidelser av nyfødtscreeningen i 2012 og 2018 har vært svært tid- og ressurskrevende.
- Ved utvidelse med SCID ble det i første omgang bestemt full metodevurdering, men aktiv brukerinvolvering og politisk press bidro til en forenklet prosess. En arbeidsgruppe ble nedsatt med fagfolk både i og utenfor nyfødtscreeningen, referansegruppen for den nasjonale tjenesten, brukerrepresentant og representanter fra helsebyråkratiet. Denne gruppen utarbeidet sammen en rapport som så rimelig raskt ble behandlet av HDir og HOD, og SCID ble vedtatt innført. Vi oppfatter at dette var en meget god prosess, og at praktisk gjennomføring deretter også har gått fint.

- Vi ber om at man gjennomfører en tilsvarende rask prosess for SMA screening. Vi ber også om at man etablerer en prosedyre for fremtidige utvidelser av nyfødtscreeningen som sikrer gjennomføring på en effektiv måte. Hvorvidt man bør ha en begrenset pilotperiode for å teste ut prosessen utover gjennomført testing av metodene på tidligere erkjent syke nyfødte (se over) ved utvidelse av screeningprogrammet, bør diskuteres.
- Vi mener fagfolk i nyfødtscreeningen, referansegruppen for den nasjonale tjenesten og brukerrepresentanter bør ha sentrale rolle i slike prosesser da det er disse som har kunnskap om og erfaring med nyfødtscreening, de aktuelle diagnosene og konsekvenser av sen diagnostikk. Samtidig må selvsagt behovet for forsvarlige, nasjonale beslutninger ivaretas.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt)

- I 2017 sendte Helsedirektoratet inn et forslag om å innføre alvorlig kombinert immunsvikt (SCID), og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt i nyfødtscreeningsprogrammet. FHI ble bedt om å gjøre en «rask og forenklet prosess i vurderingen» og å utarbeide et notat som kunne brukes som beslutningsgrunnlag.
- Basert på FHIs notat (fra 05.09.2017), ble metodene inkludert i nyfødtscreeningsprogrammet. FHI kan gjøre tilsvarende leveranse vedrørende forslaget fra OUS om screening for SMA hos nyfødte: en metodevurdering med forenklet metodikk, med data på effekt og sikkerhet, samt helseøkonomi. Dette forutsetter imidlertid at det finnes tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne presentere data om effekt og sikkerhet.
- Det er identifisert fire pågående kliniske studier med rekrutteringsstatus «recruiting», eller «enrolling by invitation», som alle tester nyfødte (i ulik «alder») for SMA. I clinicaltrials.gov ble det også identifisert en kohortestudie fra Taiwan med rekrutteringsstatus «completed», fullført i 2016, med 120 267 pasienter.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:
Innspill: Faglig innspill om at en del studier tyder på at tidlig diagnostikk for tidlig behandling kan bedre utkomme, men studiene er foreløpig små. Ved å vente 1-2 år vil en sannsynligvis kunne ha mer data for å vurdere gevinst.
Nyfødtscreening er i dag etablert som rutine, uten at det blir krevd skriftlig samtykke. Nytteverdien av tidlig diagnostikk ved spinal muskelatrofi (SMA) er nok uansett vesentlig mindre enn ved fleire tilstandar som i dag inngår i denne screeningen. Ved eventuell innføring av screening for SMA bør ein vurdere om ein skal stille sterkare krav til informert samtykke.
Basert på data frå andre land vil eventuell innføring av metoden sannsynlegvis ha ein kostnad på i overkant av 1,5 millionar kroner.

Samlet vurdering/prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Faglig innspill om at dette har faglig relevans og interesse. Et bra forslag og vil gi de barna med medfødt og alvorlig SMA et godt behandlingstilbud. Medisin som gir håp om å kurere sykdommen har kommet på markedet i USA. I dag benyttes Nusinersen i.t. og man ser aller best effekt hos de som mottar behandling så tidlig som mulig. Graden av SMA avhenger først og fremst av tap av SMN1 og deretter hvor mange kopier av «redningsgenene» SM2 man har. Har man få kopier av SMN2 gir det alvorlig og tidlig debuterende sykdom. Mange får diagnosen for sent til at behandlingen skal kunne gi god effekt, og mange vil bli varig svekket/skadet.
Man vil få et dilemma når man oppdager de med flere SMN2kopier hos barn som ikke har symptomer. Men dette har forslagstiller tatt hensyn til og drøftet i forslaget. Støtter forslaget om å innføre undersøkelse for SMA i nyfødtscreeningsprogrammet.

Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratet mener saken ikke bør gå inn i Nye metoder, men at det bør være en egen prosess ved søknader om endring av Nyfødtscreeningprogrammet. Bakgrunnen for dette er at denne tjenesten er regulert både i forskrift for nasjonale tjenester og i forskrift om genetisk masseundersøkelser av nyfødte, samt i bioteknologiloven.
Direktoratet vil avklare vårt forslag til prosess med HOD og RHF-ene i eget brev.

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):

Oslo universitetssykehus HF, Barne- og ungdomsklinikken, Nyfødtscreeningen

Navn på kontaktperson:

Avdelingsleder Rolf D. Pettersen

Telefonnummer:

41212843

E-postadresse:

rdpetter@ous-hf.no

Dato og sted:

18. februar 2020, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte – søknad om utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Søknad om utvidelse av tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til også å omfatte spinal muskelatrofi (SMA).

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?)

Nyfødtscreeningen har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte for 25 alvorlige tilstander. Søknad om å utvide tilbudet om screening av nyfødte i Norge til å inkludere SMA, ble send fra OUS til HSØ 16. desember 2019. HSØ viser til at søknaden må behandles i Nye metoder før videre søknadsbehandling. Nyfødtscreening for SMA og tidlig diagnostisering er sentralt for å komme raskt i gang med behandling. Tidlig oppstart gir best nytte av tilgjengelig medisin; nå nusinersen (Spinraza®) og snart trolig genterapi. Nyfødtscreeningen i Norge ligger langt framme internasjonalt, har nødvendig kompetanse og utstyr og kan etter forskriftsendring raskt inkludere SMA i screeningpanelet. I dag stilles diagnosen SMA etter klinisk mistanke til ulike tider etter fødsel avhengig av alvorlighetsgrad.

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?	☐	☒

Genetisk testing av alle nyfødte for en delesjon i SMN1 genet.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☒

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

Testing av alle nyfødte hvor foreldrene sier ja til tilbudet ved at denne analysen inkluderes i analyseoppsettet som gjøres på alle prøver.

7. Finansieringsansvar

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

Finansiering av tjenesten vil kunne dekkes av dagens takster for nyfødtscreening da vi i stor grad vil kunne benytte et etablert oppsett (SCID screening).

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

Ja	Nei
☐	☒

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

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?)

Omfatter nyfødtscreening for rask diagnostikk og behandling av barn med SMA.

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.

Rask implementering av nyfødtscreening for SMA for å sikre optimal behandlingseffekt med dyre legemidler

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

Gjelder nasjonalt tilbud til alle nyfødte. Norge bruker i dag mange millioner kroner årlig på kostbar behandling med nusinersen. Alle studier viser at denne virker bedre jo tidligere man starter. Egentlig vil alle SMA barnepasienter som er aktuelle for nusinersen-behandling allerede i dag få et tilbud om dette etter at de har fått diagnosen stilt, med en viss diagnostisk delay. Hvis de imidlertid får behandlingen tidligere er det bedre prognose, mindre grad av funksjonshemming og det vil også være samfunnsøkonomisk gunstig. Tilsvarende gjelder i kanskje enda større grad for genterapi for SMA (Zolgensma) som nå er til metodevurdering i Europa og Norge (og er godkjent i USA).

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Genetiske masseundersøkelser av nyfødte er et effektivt tilbud for rask identifisering barn med utvalgte alvorlige, medfødte sykdommer. Tidlig identifisering er viktig for igangsetting av behandling før barn blir skadelidende. Dette bidrar til å nå et av målene i FNs erklæring fra 2015 "Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development" som Norge var med å vedta, nemlig Delmål **3.2** «*Innen 2030 få slutt på dødsfall som kan forhindres blant nyfødte og barn under fem år.*»
SMA er en autosomal recessiv sykdom som i hovedsak skyldes bi-allelisk delesjon av survival motor neuron 1 (*SMN1*) genet. Tilstanden medfører tap av alfa-motornevroner i ryggmargen med progressiv muskelatrofi og muskelsvekkelse. Av genetiske sykdommer har SMA historisk vært den vanligste årsaken til tidlig barnedød.

Over 95 % av alle SMA pasienter er homozygote for delesjon av *SMN1,* enten hele genet eller viktige deler av genet (ekson 7-8), og dette brukes til primærdiagnostikk av SMA. Alle har i tillegg et variabelt antall kopier av *SMN2* genet, som er en paralog av *SMN1*. Pga en genvariant i *SMN2* gir dette «reservegenet» kun lave, men likevel viktige mengder av SMN proteinet ved fravær av det normale *SMN1* genet. Antallet kopier av *SMN2* korrelerer derfor med SMA alvorlighetsgrad; jo større antall kopier av *SMN2*, jo mildere fenotype. Barn med kun to eller tre kopier av *SMN2* har stor sannsynlighet til å debutere med SMA type 1 eller 2, og SMA pasienter med 4 eller flere *SMN2* kopier har lav sannsynlighet for til å debutere med SMA type 1. I tillegg indikerer nye studier at mindre enn 10 % av alle SMA pasienter vil debutere hos barn som er eldre enn 3 år, og disse vil typisk ha SMA type 3.

Dette viser at testing for *SMN1* delesjoner i kombinasjon med bestemmelse av *SMN2* kopiantall vil være en effektiv strategi for tidlig å identifisere SMA pasienter som vil ha stor nytte av tidlig oppstart av effektiv behandling.

Forventet effekt

Beslutningsforum godkjente februar 2018 å ta i bruk nusinersen (Spinraza®) ved SMA på gitte vilkår som i praksis er tilfredsstilt hos de fleste barn med SMA. Dette er antisense oligonukleotid basert genterapi som øker SMN proteinnivåene ved å endre avlesningen av *SMN2* genet. Behandlingen er svært kostbar, men har godt dokumentert effekt.
All internasjonal og nasjonal erfaring tilsier at jo tidligere behandlingen kommer i gang, jo bedre er effekten av behandlingen og prognosen. SMA skyldes tap av motornevroner grunnet mangel på SMN overlevelsesproteinet, og behandlingens mål er å hindre nettopp dette. Tidlig økning av overlevelsesproteinet reduserer nevrontap.

Engangsbehandling med intravenøs AAV basert genterapi for SMA er også godkjent hos spedbarn i USA. Den innledende studien publisert i NEJM var svært lovende, og resultatene opprettholdes i oppfølgingsstudier. USA godkjente medikamentet onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) i mai 2019, og medikamentet er til vurdering i Europa og Norge. For denne behandlingen ser det ut til å være enda viktigere med tidlig diagnose (= nyfødtscreening), da effekten er bedre jo tidligere behandlingen gis.

Sikkerhet

Selve undersøkelsen medfører ingen ekstra belastning for barnet da man benytter dagens blodprøve (man trenger ikke mer blod). En mindre andel av nyfødte med homozygot mangel på SMN1 vil ha av 4 kopier av SMN2 genet (langt de fleste vil ha 3 eller færre kopier). Dette kan gi en vanskelig situasjon da det uklart når behandling da bør startes. Foreløpig internasjonal erfaring og praksis tilsier at de bare skal følges med tette kliniske kontroller inntil symptomer melder seg. Dette vil være en betydelig belastning, men også disse barna vil få et bedre resultat av medisinsk behandling gjennom tidlig oppstart ved symptomdebut.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 5-6 barn pr år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sikrer barn med SMA raskere og dermed mer effektiv behandling. Dette vil ha stor personlig og trolig også samfunnsøkonomisk betydning.

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

Behov for endret forskrift for genetiske masseundersøkelser.

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.)

1. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. Lin CW et al. Pediatr Neurol. 2015;53:293-300.
2. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Glascock J et al. J Neuromuscul Dis. 2018; 5(2):145-158.
3. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. Mendell JR et al. N Engl J Med 2017; 377:1713-1722.
4. The frequency of SMN gene variants lacking exon 7 and 8 is highly population dependent. Vijzelaar R et al. PLoS ONE. 2019; 14(7): e0220211.
5. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. De Vivo DC et al. Neuromuscul Disord 2019; 29:842-856.
6. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy Finkel RS et al. N Engl J Med 2017; 377:1723-1732.
7. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. Mercuri E et al. N Engl J Med 2018; 378:625-635.
8. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. Taylor JL et al. Clin Chem. 2015;61(2):412-9.
9. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. Boemer F et al. Neuromuscul Disord. 2019;29(5):343-349.
10. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Czibere L et al. Eur J Hum Genet. 2019 Jul 30. doi: 10.1038/s41431-019-0476-4. Epub ahead of print]

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

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

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

http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/index.html.

SMA har vært anbefalt inkludert i nyfødtscreeningen i USA siden juli 2018, se vedlegg for deres vurderingsrapport fra mars 2018. Erfaringene fra USA er positive. Flere land i Europa har igangsatt pilotprogrammer (f. eks. Belgia og Tyskland) eller planlegger innføring, da det er en bred oppfatning om SMA egner seg spesielt godt for nyfødtscreening nå som effektive behandlinger finnes og fordi jo tidligere behandling igangsettes, jo bedre effekt.

Norge har som første land i Europa implementert screening for SCID. Testen baseres på DNA analyse med kvantitering av antall TREC kopier i screeningprøven. Dette gir et unikt grunnlag for å innføre SMA testing ved å multiplekse den etablerte TREC metoden med kvantitering av *SMN1* ekson 7 og påvisning av delesjoner. Ved positivt funn brukes digital droplet PCR til bestemmelse av antall *SMN2* kopier. SMA screening gjøres således i samme oppsett som dagens SCID screeningen. Metodene er vel kjente og etablert i mange laboratorier i USA og Europa. Vi er godt kjent med de aktuelle teknikkene.

Vi har fått skriftlig samtykke fra foreldre til 16 barn med kjent SMA til å bruke lagrede nyfødtscreeningprøver for å verifisere at metodene fungerer. Digital droplet PCR instrument er nettopp levert, og arbeid med validering og implementering av metoder vil være ferdig innen sommeren 2020.

Nyfødtscreeningen flyttet januar 2020 til et nytt og større laboratorium hvor alt er lagt til rette for denne og senere utvidelser av nyfødtscreeningprogrammet. Fra vår side er det mulig og ønskelig med oppstart med SMA screening høsten 2020.

Kostnadene ved innføring av SMA screening vil primært være relatert til ca 0,2 mill til reagenser. Bruk av kommersielle kit vil erfaringsmessig ha en høyere kostnad som først vil være endelig avklart i 2020.

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.)

Forslagstiller er avdelingsleder ved nasjonal behandlingstjeneste for nyfødtscreening. Søknaden støttes av klinikkleder for Barne- og ungdomsklinikken Terje Rootwelt som har behandlingsansvaret for de aktuelle barna.

Oslo universitetssykehus

OUS ved
Adm Dir Morten Reymert
Fagdirektør medisin Hilde Myhren
Ansvarlig for nasjonale tjenester i OUS Marianne Torbjørnsen

Barne- og ungdomsklinikken

Vår ref.:	Deres ref.:	Saksbeh.:	Dato:
			15.12.2019

Søknad om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å inkludere spinal muskelatrofi (SMA)

Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte er organisatorisk forankret i Barne- og ungdomsklinikken i OUS og har nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av nyfødte. Tjenesten er regulert av Forskrift om endringer i forskrift 29. juni 2007 nr. 742 om genetisk masseundersøkelse https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2017-10-13-1614. Formålet med forskriften er å legge til rette for en faglig forsvarlig gjennomføring av genetisk masseundersøkelse av nyfødte for alvorlige, medfødte sykdommer. Dagens tilbud omfatter testing for 25 sykdommer. Utvidet testing fra 2 tilstander (Fenylketonuri og medfødt hypotyreose) til 23 tilstander ble implementert fra 1. mars 2012. Fra 1. januar 2018 ble også 3-OH 3-metylglutaryl CoA lyasedefekt (HMG) og alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og andre alvorlige T-celle defekter inkludert i screeningtilbudet.
Genetiske masseundersøkelser av nyfødte er et effektivt tilbud for rask identifisering barn med utvalgte alvorlige, medfødte sykdommer. Tidlig identifisering er viktig for igangsetting av behandling før barn blir skadelidende. Dette bidrar til å nå et av målene i FNs erklæring fra 2015 "Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development" som Norge var med å vedta, nemlig Delmål **3.2** «*Innen 2030 få slutt på dødsfall som kan forhindres blant nyfødte og barn under fem år.*»

Nyfødtscreening er basert på informert samtykke (ikke skriftlig), og det legges betydelig innsats i informasjon til foreldre, fagpersoner og allmenheten. Tjenesten har egen nettside med detaljerte informasjon om formål, sykdomsbeskrivelser, behandling av de ulike tilstander og rutiner *www.oslo-universitetssykehus.no/nyfodtscreeningen*. Nettsiden har også informasjonsvideo om tilbudet.
Det er nær 100 % oppslutning om screeningtilbudet, og i perioden 2012 til 2018 er det kun 107 kjente reservasjoner mot testing.
Behandlingstjenestens årsrapporter og referansegruppens faglige vurderinger er tilgjengelig på https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/L-OUS-16/2018.

Spinal muskelatrofi (SMA)

SMA er en autosomal recessiv sykdom som i hovedsak skyldes bi-allelisk delesjon av survival motor neuron 1 (*SMN1*) genet. Tilstanden medfører tap av alfa-motornevroner i ryggmargen med progressiv muskelatrofi og muskelsvekkelse. Av genetiske sykdommer har SMA historisk vært den vanligste årsaken til tidlig barnedød. SMA opptrer med ulik alvorlighetsgrad og klassifiseres i henhold til fenotype. SMA Type 1, tidligere omtalt som "Werdnig-Hoffmann sykdom», er den mest alvorlige. Disse barna viser symptomer på muskelsvikt allerede i løpet av de seks første levemåneder og vil aldri kunne sitte selvstendig. Ca. 60 % av tilfeller med SMA er type 1. Ca. 30 % av pasientene diagnostiseres med SMA type 2 med tegn til muskelsvakhet i de første 6-18 levemåneder. Barna klarer å sitte, men klarer aldri å gå uten hjelp. De som har senere debut og klarer å gå eller har stått/gått før 18 måneder klassifiseres som SMA type 3. Enkelte klinikere inkluderer i tillegg to ytterpunkter. SMA type 0 henviser til en tilstand som debuter i fosterlivet med alvorlig svakhet og pustevansker ved fødsel. SMA type 4 utgjør en mindre gruppe pasienter som først utvikler muskelsvakhet i voksen alder.

Over 95 % av alle SMA pasienter er homozygote for delesjon av S*MN1,* enten hele genet eller viktige deler av genet (ekson 7-8), og dette brukes til primærdiagnostikk av SMA. Alle har i tillegg et variabelt antall kopier av *SMN2* genet, som er en paralog av *SMN1*. Pga en genvariant i *SMN2* gir dette «reservegenet» kun lave, men likevel viktige mengder av SMN proteinet ved fravær av det normale *SMN1* genet. Antallet kopier av *SMN2* korrelerer derfor med SMA alvorlighetsgrad; jo større antall kopier av *SMN2*, jo mildere fenotype. Barn med kun to eller tre kopier av *SMN2* har stor sannsynlighet til å debutere med SMA type 1 eller 2, og SMA pasienter med 4 eller flere *SMN2* kopier har lav sannsynlighet for til å debutere med SMA type 1. I tillegg indikerer nye studier at mindre enn 10 % av alle SMA pasienter vil debutere hos barn som er eldre enn 3 år, og disse vil typisk ha SMA type 3.
Dette viser at testing for *SMN1* delesjoner i kombinasjon med bestemmelse av *SMN2* kopiantall vil være en effektiv strategi for tidlig å identifisere SMA pasienter som vil ha stor nytte av tidlig oppstart av effektiv behandling.

Behandling av SMA

Beslutningsforum godkjente februar 2018 å ta i bruk nusinersen (Spinraza®) ved SMA på gitte vilkår som i praksis er tilfredsstilt hos de fleste barn med SMA. Dette er antisense oligonukleotid basert genterapi som øker SMN proteinnivåene ved å endre avlesningen av *SMN2* genet. Behandlingen er svært kostbar, men har godt dokumentert effekt.
All internasjonal og nasjonal erfaring tilsier at jo tidligere behandlingen kommer i gang, jo bedre er effekten av behandlingen og prognosen. SMA skyldes tap av motornevroner grunnet mangel på SMN overlevelsesproteinet, og behandlingens mål er å hindre nettopp dette. Tidlig økning av overlevelsesproteinet reduserer nevrontap.

Engangsbehandling med intravenøs AAV basert genterapi for SMA er også godkjent hos spedbarn i USA. Den innledende studien publisert i NEJM var svært lovende, og resultatene opprettholdes i oppfølgingsstudier, dog ikke publisert som artikler ennå. USA godkjente medikamentet onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) i mai 2019, og medikamentet er til vurdering i Europa og Norge. For denne behandlingen ser det ut til å være enda viktigere med tidlig diagnose (= nyfødtscreening), da effekten er bedre jo tidligere behandlingen gis.

Nyfødtscreening for SMA

I USA anbefaler man per i dag nyfødtscreening for minst 34 tilstander; http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/index.html. SMA har vært anbefalt inkludert i nyfødtscreeningen i USA siden juli 2018, se vedlegg for deres vurderingsrapport fra mars 2018. Erfaringene fra USA er positive. Flere land i Europa har igangsatt pilotprogrammer (f. eks. Belgia og Tyskland) eller planlegger innføring, da det er en bred oppfatning om SMA egner seg spesielt godt for nyfødtscreening nå som effektive behandlinger finnes: jo tidligere behandling igangsettes, jo bedre effekt. Screening gjøres ved å teste for *SMN1*-delesjonen som over 95 % av pasientene er homozygote for, og deretter vurdere antall kopier av *SMN2*. Hvorvidt man i tillegg skal undersøke nyfødte med kun én påvist delesjon for en annen type genfeil i den andre genkopien, må vurderes. Det finnes en «vanlig» mutasjon i Norge ut over delesjonen.
Et litt vanskelig område med SMA screening er å forutsi hvilken type SMA pasienten vil utvikle. Det er dog en klar sammenheng mellom antall *SMN2* kopier og klinisk fenotype på gruppenivå (se over), og i praksis velger de fleste å igangsette behandling hvis det er 3 eller færre kopier av *SMN2* hvilket tilsier høy sannsynlighet for å utvikle SMA 1 eller SMA 2. Den mindre gruppen med flere enn 3 SMN kopier følges klinisk med tanke på evt. utvikling av symptomer og da evt. senere oppstart av behandling. Annen behandling (inkl. per os medisin) som er under utvikling, kan bli aktuelt for denne mindre pasientgruppen.

Norge har som første land i Europa implementert screening for SCID. Testen baseres på DNA analyse med kvantitering av antall TREC kopier i screeningprøven. Dette gir et unikt grunnlag for å innføre SMA testing ved å multiplekse den etablerte TREC metoden med kvantitering av *SMN1* ekson 7 og påvisning av delesjoner. Ved positivt funn brukes digital droplet PCR til bestemmelse av antall *SMN2* kopier. Ettersom screeningmetodikken som benyttes for SMA allerede er etablert gjennom SCID screening, har Norge muligheten til å bli det første eller et av de første landene i Europa som kan gi tilbud om nasjonal SMA screening og derved også bli internasjonalt ledende i behandlingen av SMA.

Praktisk gjennomføring av SMA screening

SMA screening gjøres i samme oppsett som dagens SCID screeningen. Metodene er vel kjente og etablert i mange laboratorier i USA og Europa. Vi er godt kjent med de aktuelle teknikkene. Vi har fått skriftlig samtykke fra foreldre til 16 barn med kjent SMA til å bruke lagrede nyfødtscreeningprøver for å verifisere at metodene fungerer. Digital droplet PCR instrument vil bli levert i desember 2019 og arbeid med validering og implementering av metoder vil være ferdig innen sommeren 2020. Det kan samtidig også være aktuelt å teste nye kommersielle kit som snart kommer på markedet med mulighet for å multiplekse SCID og SMA screening.
Nyfødtscreeningen flytter januar 2020 til et nytt og større laboratorium hvor alt er lagt til rette for denne og senere utvidelser av nyfødtscreeningprogrammet. Fra vår side er det mulig og ønskelig med oppstart med SMA screening høsten 2020.
Kostnadene ved innføring av SMA screening vil primært være relatert til ca 0,2 mill til reagenser. Bruk av kommersielle kit vil erfaringsmessig ha en høyere kostnad som først vil være endelig avklart i 2020.

Ønske om utvidelse av nyfødtscreening med SMA i Norge samt etablering av gode rutiner for senere utvidelser

Vi mener SMA tilfredsstiller de viktigste kriterier for nyfødtscreening:

- Det er en alvorlig sykdom
- Det finnes en effektiv behandling for de alvorligste symptomene
- Behandlingen er mer effektiv jo tidligere barna identifiseres
- Klinisk diagnostikk dvs. etter sykdomsdebut medfører forsinket identifisering av aktuelle barn og forsinket behandling
- Det finnes en tilfredsstillende test som kan avsløre sykdommen med høy spesifisitet og sensitivitet (lav falsk positiv og falsk negativ rate)
- SMA kan screenes ved multiplexing av *SMN1* med TREC/SCID metoden

Utvidelse av nyfødtscreeningen krever at Helse- og omsorgsdepartementet vedtar endring i Forskrift om endringer i forskrift 29. juni 2007 nr. 742 om genetisk masseundersøkelse til å inkludere testing for SMA.

Tidligere prosesser med utvidelser av nyfødtscreeningen i 2012 og 2018 har vært svært tid- og ressurskrevende. Innføringen i 2012 tok 5 ½ år fra søknad til oppstart grunnet flere runder med utredning (Kunnskapssenter, nasjonal faggruppe og Hdir). Ved innføringen av SCID screening prøvde vi en alternativ innføring ved å gjennomføre et REK godkjent forskningsprosjekt med skriftlig informert samtykke i forkant. Dette var faglig vellykket i det vi viste at vår foreslåtte screeningmetode fungerte godt, men gjennomføringen var særdeles krevende både for de involverte fødeavdelingene (mange sa derfor nei til å delta) og for Nyfødtscreeningen med > 20.000 skriftlige samtykker og doble prosesser på Nyfødtscreeningen for alle disse (rutinescreening og så senere SCID screening når samtykket var mottatt). Både fødeavdelingene og Nyfødtscreeningen er klare på at de ikke har kapasitet til flere slike runder i forkant av videre utvidelse av nyfødtscreeningtilbudet.

I etterkant av forskningsprosjektet søkte vi om utvidelse med SCID. Det ble i første omgang bestemt full metodevurdering, men aktiv brukerinvolvering og politisk press bidro til en forenklet prosess. En arbeidsgruppe ble nedsatt med fagfolk både i og utenfor nyfødtscreeningen, referansegruppen for den nasjonale tjenesten, brukerrepresentant og representanter fra helsebyråkratiet. Denne gruppen utarbeidet sammen en rapport som så rimelig raskt ble behandlet av HDir og HOD, og SCID ble vedtatt innført. Vi oppfatter at dette var en meget god prosess, og at praktisk gjennomføring deretter også har gått fint.

Vi ber om at man gjennomfører en tilsvarende rask prosess for SMA screening. Vi ber også om at man etablerer en prosedyre for fremtidige utvidelser av nyfødtscreeningen som sikrer gjennomføring på en effektiv måte. Hvorvidt man bør ha en begrenset pilotperiode for å teste ut prosessen utover gjennomført testing av metodene på tidligere erkjent syke nyfødte (se over) ved utvidelse av screeningprogrammet, bør diskuteres. SMA screening må imidlertid multiplexes med SCID screening, og det vil derfor ikke være mulig å vente på samtykke eller bruke «opt out».
Vi mener fagfolk i nyfødtscreeningen, referansegruppen for den nasjonale tjenesten og brukerrepresentanter bør ha sentrale rolle i slike prosesser da det er disse som har kunnskap om og erfaring med nyfødtscreening, de aktuelle diagnosene og konsekvenser av sen diagnostikk. Samtidig må selvsagt behovet for forsvarlige, nasjonale beslutninger ivaretas.

Utviklingen innen persontilpasset medisin går nå meget raskt; først innen screening og diagnostikk, men også innen behandling. Antallet genterapiforsøk for sjeldne diagnoser har eksplodert (www.ClinicalTrials.gov), og en rekke andre målrettede behandlingsformer er på

vei. For de sjeldne, genetiske sykdommene hvor effektiv behandling er eller blir tilgjengelig, gjelder i stor grad at tidlig diagnose for å kunne igangsette behandling før alvorlig skade har inntrådt, er avgjørende for prognosen. Nyfødtscreeningen som nasjonal behandlingstjeneste, må raskt og effektivt kunne tilpasse sitt tilbud til dette.

For å unngå dobbeltarbeid, lager vi ikke en bred søknad med all informasjon nå. Det som anses som nødvendig ut over det som vedlegges her, kan finnes i fellesskap av gruppen som nedsettes. Rapporten vil da også være mer oppdatert i et område med rask utvikling.
Denne søknaden er forankret i møte i den nasjonale referansegruppen for Nyfødtscreeningen 13.12.19.

Vennlig hilsen

Rolf Dagfinn Pettersen (sign) Avdelingsleder Nyfødtscreeningen	Prof. Terje Rootwelt (sign) Klinikkleder Barne- og ungdomsklinikken	Prof. Claus Klingenberg (sign) Leder av referansegruppen Universitetssykehuset i Nord-Norge

Vedlegg
Rapport ved innføring av SMA screening i USA (13. mars 2018).

Referanser

1. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. Lin CW et al. Pediatr Neurol. 2015;53:293-300.
2. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Glascock J et al. J Neuromuscul Dis. 2018; 5(2):145-158.
3. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. Mendell JR et al. N Engl J Med 2017; 377:1713-1722.
4. The frequency of SMN gene variants lacking exon 7 and 8 is highly population dependent. Vijzelaar R et al. PLoS ONE. 2019; 14(7): e0220211.
5. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. De Vivo DC et al. Neuromuscul Disord 2019; 29:842-856.
6. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy Finkel RS et al. N Engl J Med 2017; 377:1723-1732.
7. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. Mercuri E et al. N Engl J Med 2018; 378:625-635.
8. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. Taylor JL et al. Clin Chem. 2015;61(2):412-9.
9. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. Boemer F et al. Neuromuscul Disord. 2019;29(5):343-349.
10. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Czibere L et al. Eur J Hum Genet. 2019 Jul 30. doi: 10.1038/s41431-019-0476-4. Epub ahead of print]

FHI Folkehelseinstituttet

MedNytt Metodevarsling for helsetjenesten

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2020_016 Screening av nyfødte – spinal muskelatrofi (SMA)

1.1 Oppsummering

Forslaget fra Oslo Universitetssykehus (OUS) foreslår å inkludere spinal muskelatrofi (SMA) i nyfødtscreeningsprogrammet. Tidlig diagnostisering kan gi tidligere behandlingsoppstart, som er gunstig da nåværende behandling for SMA ser ut til å gi bedre effekt desto tidligere man kommer i gang med behandlingen. OUS regner med å kunne starte screening i løpet av høsten 2020.

Populasjon: Nyfødte (48 timer)	**Komparator:**
Intervensjon: Screening for delesjon av SMN1(survival motor neuron 1)-genet	**Utfall:**

1.2 Type metode	1.3 Finansieringsansvar	1.4 Fagfelt i MedNytt	1.5 Status for godkjenning
☐ Legemiddel ☒ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	1: Sjeldne diagnoser 2: Gynekologi og fødsel	☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☐ CE-merking **Kommentar:** Ikke relevant

1.6 Status for bruk

☒ Under utvikling ☐ Brukes i Norge ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Revurdering
☐ Under innføring ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret metode

Kommentar: Under innføring i Europa, har vært anbefalt inkludert i nyfødtscreening i USA siden 2018

1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Aktuelle områder for metoden	
Metodevurderinger	**Andre produkter**	☒ Effekt	☐ Etikk
☐ Fullstendig metodevurdering	☐ Kartleggingsoversikt	☒ Sikkerhet	☐ Jus
☐ Hurtig metodevurdering	☐ Forenklet metodikk	☒ Helseøkonomi	☐ Annet:
☒ Annen metodevurdering		☐ Organisatorisk	
☒ Forenklet metodikk	☐ Annet:		

Kommentar: I 2017 sendte Helsedirektoratet inn et forslag om å innføre alvorlig kombinert immunsvikt (SCID), og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt) nyfødtscreeningsprogrammet. FHI ble bedt om å gjøre en «rask og forenklet prosess i vurderingen» og å utarbeide et notat som kunne brukes som beslutningsgrunnlag. Basert på FHIs notat (fra 05.09.2017), ble metodene inkludert i nyfødtscreeningsprogrammet. FHI kan gjøre tilsvarende leveranse vedrørende forslaget fra OUS om screening for SMA hos nyfødte**: en metodevurdering med forenklet metodikk, med data på effekt og sikkerhet, samt helseøkonomi**. Dette forutsetter imidlertid at det finnes tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne presentere data om effekt og sikkerhet.

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

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_016 Screening av nyfødte – spinal muskelatrofi (SMA)

Generisk navn	Screening for delesjon i SMN1-genet
Produktnavn	
Produsenter	
2.2. Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Forslaget kommer fra Oslo Universitetssykehus (OUS) som ønsker å inkludere spinal muskelatrofi (SMA) i nyfødtscreeningsprogrammet. Ifølge forslagsstiller er SMA-screening av nyfødte igangsatt gjennom pilotprogrammer og/eller planlagt innført i flere land i Europa, og har vært anbefalt i nyfødtscreeningen i USA siden juli 2018. Screening for SMA gjøres ved genetisk testing av alle nyfødte for delesjon i *SMN1* (survival motor neuron 1)-genet, i samme oppsett som dagens screening for SCID (alvorlig kombinert immunsvikt). Ved positivt funn kvantifiseres antall *SMN2* kopier ved hjelp av droplet PCR. Ifølge forslaget er metodene er velkjente og etablerte i mange laboratorier i USA og Europa, og OUS er godt kjent med de aktuelle teknikkene. Ifølge forslaget regner OUS med at validering og implementering av metodene vil være ferdig i løpet av sommeren 2020, og ønsker å starte opp med nyfødtscreening av SMA høsten 2020.
Potensiell nytte	Ifølge forslaget egner SMA seg godt til nyfødtscreening ettersom det finnes effektiv(e) behandling(er) for SMA som virker å ha bedre effekt desto tidligere behandlingen(e) igangsettes.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ifølge forslagsstiller kan det oppstå vanskelige situasjoner med hensyn på behandling i tilfeller der barnet har fire kopier av *SMN2*-genet
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	SMA er en sjelden og alvorlig fremadskridende muskelsykdom forårsaket av at de motoriske nervecellene (forhorncellene) i ryggmargen forsvinner som følge av en mangel på SMN-proteiner (som uttrykkes fra genene *SMN1* og *SMN2*) (1). Forhorncellene signaliserer via nervebanen til musklene at de skal trekke seg sammen (kontrahere) (1). Uten forhorncellene får ikke musklene disse signalene og kan dermed ikke kontrahere som normalt (1). Når musklene dermed ikke «brukes» vil muskelcellene bli mindre og muskelvevet vil over tid skrumpe inn (1). Ifølge forslagsstiller er over 95 % av SMA-pasientene homozygote for delesjon av hele eller deler *SMN1*-genet, og dette brukes til primærdiagnostikk av SMA. I tillegg finnes det et variabelt antall kopier av *SMN2*-genet (en paralog [homologe/like gener som følge av duplisering] av SMN1). Dette «reservegenet» kan gi lave, men viktige mengder av SMN-proteinet ved fravær av normalt SMN1-gen SMA kan inndeles i type 1-4 avhengig av høyeste motoriske funksjon som er oppnådd (1). SMA type 1 er den alvorligste typen SMA og utgjør ca 50 % av alle tilfellene (1;2). Den høyest oppnådde motoriske funksjon for <u>SMA type 1</u> er liggende, det vil si at barnet ikke lærer å sitte oppreist (1). SMA type 1 debuterer før fylte 6 måneder og de fleste dør innen 2 år (2). <u>SMA type 2</u> utgjør ca 20 % av tilfellene og debuterer før fylte 18 måneder (2). Den høyest oppnådde motoriske funksjon for SMA type 2 er sittende (1). De fleste personer med SMA type 2 vil vokse opp til voksen alder, men vil ha betydelige motoriske handikap (2). <u>SMA type 3</u> utgjør ca 30 % av alle tilfellene, og debuterer etter ca 18 måneder (2). Høyeste oppnådde motoriske funksjon er gående (1). <u>SMA type 4</u> utgjør under 5 % av alle tilfellene og er en mildere form for SMA som debuterer ca etter fylte 18 år (1;2). Antallet kopier av SMN2 korrelerer med alvorlighetsgrad av SMA; jo flere kopier av SMN2, desto mildere fenotype SMA. Barn med to til tre kopier av SMN2 har stor risiko for å debutere med SMA type 1 eller 2. SMA-pasienter med 4 eller flere SMN2 kopier har lav risiko for å debutere med SMA type 1. Metoden vil inngå i nyfødtscreening som gjøres rutinemessig på alle nyfødte (48 timer etter fødsel). I Norge fødes det mellom 50 000-60 000 barn hvert år. Insidensen av SMA anslås til ca 1 per 6000-

	10 000 fødsler (2), hvilket tilsvarer ca 5-10 barn i Norge hvert år. I forslaget estimeres det ca 5-6 barn per år.
Dagens behandling	Ifølge forslagsstiller stilles i dag diagnosen SMA etter klinisk mistanke til ulike tider etter fødsel avhengig av alvorlighetsgrad. Det finnes per i dag ingen kur mot SMA (1). Behandling spesifikt for SMA i Norge i dag begrenser seg til Nusinersen (Spinraza) som ble metodevurdert i 2017 (2). Nusinersen virker ved å øke andel *SMN2* mRNA transkipt, slik at det blir produsert mer SMN-proteiner som er viktige for de motoriske nervecellene i ryggmargen (3). Nusinersen (Spinraza) er indisert for bruk både hos barn og voksne, men ser ut til å gi bedre effekt desto tidligere man kommer i gang med behandlingen (2). På bakgrunn av en hurtig metodevurdering i 2017 ble Nusinersen (Spinraza) innført i Norge med en begrenset bruk for pasienter fra 0 til 18 år, og med en rekke forutsetninger for bruk (4). Bakgrunnen for aldersbegrensningen var at effekten av nusinersen virker å være størst hos de yngste barna og barn som starter behandlingen tidlig i sykdomsforløpet (5).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

2.3 Referanser

1. Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Spinal muskelatrofi (SMA) [Nettside]. HelseNorge [updated 17.01.2018; cited 06.03.2020]. Available from: https://helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/spinal-muskelatrofi
2. Trine Haug Popperud, Magnhild Rasmussen, Åse Mygland, Unn Ljøstad. Spinal muskel atrofi [Nettside]. Legehåndboka Nevrologi [updated 11.11.2019; cited 06.03.2020]. Available from: https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/nevromuskulare-sykdommer/sykdommer-og-symptomer/spinal-muskel-atrofi/#non-smn1-sma
3. Biogen. Spinraza MoA [Nettside]. [cited 10.03.2020]. Available from: https://www.spinraza-hcp.com/en_us/home/mechanism-of-action.html
4. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA) [Hurtig metodevurdering]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2017. 2017-09111. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nusinersen%20-Hurtig%20metodevurdering.pdf
5. Beslutningsforum RHF. Sak 126-2018 - Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) -oppfølging av beslutning i sak 19-2018 [Referat]. NyeMetoder; 2018. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2022OKT2018%20utkast%20til%20forel%C3%B8pig%20protokoll.pdf

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_016 Screening av nyfødte – spinal muskelatrofi (SMA)

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er identifisert fire pågående kliniske studier med rekrutteringsstatus «recruiting», eller «enrolling by invitation» (se under), som alle tester nyfødte (i ulik «alder») for SMA. I clinicaltrials.gov ble det også identifisert en kohortestudie fra Taiwan med rekrutteringsstatus «completed», fullført i 2016, med 120 267 pasienter.

3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Nyfødte: ≤2 uker i Taiwan, Kina n=250 000	SMA-test	Ingen: kohortestudie	Antall nyfødte med 2 kopier av *SMN1*-gen	NCT03217578	2019
Alle nyfødte: ≤7 dager i Belgia, n= 180 000	SMA-test for delesjon i *SMN1*-gen	Ingen: kohortestudie	Antall tilfeller av SMA	NCT03554343	2021
Alle nyfødte: ≤4 uker i N. eller S.Carolina, USA, n= 400 000	SMA-test	Ingen: kohortestudie	Insidensrate SMA	NCT03655223	2022
Blodprøver fra nyfødte i Kobe, Japan, n= 20 100	SMA-test for delesjon i *SMN1*-gen	Ingen: kohortestudie	Sensitivitet, spesifisitet	JPRN-UMIN000030387	Ikke oppgitt

3.3. Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering ***- nasjonalt/lokalt -***	Det er ikke identifisert noen metodevurderinger fra Norge spesifikt vedrørende screening av nyfødte for SMA. Det er imidlertid identifisert to ferdige metodevurderinger som er relatert til problemstillingen: a) Forenklet metodevurdering fra FHI i 2017 angående screening av nyfødte for SCID og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt (6) b) Hurtig metodevurdering fra Statens Legemiddelverk i 2017 angående nusinersen (Spinraza) til behandling av SMA (4) Bestillerforum RHF gav Statens Legemiddelverk i oppdrag 28.01.2019 å gjennomføre en hurtig metodevurdering angående onasemnogene abeparvovec til behandling av SMA (7). Status på dette oppdraget er ukjent.
Metodevurdering / systematiske oversikt ***- internasjonalt -***	Det er identifisert en metodevurdering/rapport fra Tyskland, som omhandler screening av nyfødte for SMA. Denne rapporten skal publiseres i slutten av mars 2020. Datagrunnlaget virker ikke å være veldig stort (8). I tillegg er det identifisert en amerikansk metodevurdering/rapport fra 2019 som omhandler nusinersen (Spinraza) og onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av SMA (9). I denne rapporten er nyfødtscreening er nevnt i teksten, men dette er ikke hovedfokuset til rapporten.
Metodevarsel	Det er ikke identifisert noen pågående prosjekter.

3.4 Referanser

4. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA) [Hurtig metodevurdering]. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2017. 2017-09111. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nusinersen%20-Hurtig%20metodevurdering.pdf
6. Lene Kristine Juvet, Katrine Bjørnebek Frønsdal, Anna Stoinska-Schneider, Hafstad E. Utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte i Norge til å omfatte alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) og andre alvorlige T-celle defekter samt 3-OH 3-metylglutaryl-CoA lyasedefekt (HMG) [Forenklet metodevurdering]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20%20nyf%C3%B8dtscreening%20.pdf
7. NyeMetoder. Onasemnogene abeparvovec [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 11.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/onasemnogene-abeparvovec
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie [Rapport]. Tyskland: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,; 2019. S18-02. Available from: https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug-interventions/s-projekte/s18-02-newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-sma.10782.html

9. Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Rapport]. USA: Institute for Clinical and Economic Review; 2019. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_040319.pdf

4. Versjonslogg

ID2020_016 Screening av nyfødte – spinal muskelatrofi (SMA)

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.03.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_016

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

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Helsedirektoratet mener saken ikke bør gå inn i Nye Metoder, men at det bør være en egen prosess ved søknader om endring av Nyfødtscreeningprogrammet. Bakgrunn for dette er at denne tjenesten er regulert både i forskrift for nasjonale tjenester og i forskrift om genetisk masseundersøkelser av nyfødte, samt i bioteknologiloven.
Direktoratet vil avklare vårt forslag til prosess med HOD og RHF-ene i eget brev.

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

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

Saksnummer 053-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_005 Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (leddgikt) (metodevarsel og forslag)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Nytt virkestoff som administreres peroralt
- Har ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering i EMA og FDA.
- Janus Kinase (JAK)-hemmer
- Inngår i gruppen av målrettede syntetiske sykdomsmodifiserte antirevmatiske midler (tsDMARDs). Fra før finnes i dag to til på markedet; baricitinib og tofacitinib.
- Metotreksat er i dag førstevalg. Hvis man ikke når behandlingsmålet legges det til enten biologiske DMARDs (for eksempel TNF-α-hemmere eller interleukin-hemmere etc.) og/eller ev. tsDMARDs.
- De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er avsluttet
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Kort om metoden fra forslaget

- Filgotinib vil kunne inngå som et alternativ i LIS-BIO anbudet, og således øke tilbudet til og konkurransen om pasientene.
- Filgotinib vil være ytterligere en behandlingsmulighet for RA med dokumentert god effekt og god bivirkningsprofil, vil øke valgmuligheter for leger, vil kunne være det beste alternativer for noen pasienter og vil øke konkurransen i markedet.
- Prognose for europeisk markedsføringstillatelse er august 2020, med norsk markedsføringstillatelse i september 2020.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Faglig innspill om at støtter at det gjennomføres en nasjonal metodevurdering av filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Filgotinib er en selektiv JAK1 hemmer som har liknende effekt som andre JAK-hemmere. Den synes å være godt tolerert. Det er ønskelig at man får erfaring med flere JAK-hemmere med tanke på eventuelle forskjeller, spesielt når det gjelder bivirkninger.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med en nasjonal metodevurdering

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.
Finansieringsdivisjonen: Fins flere andre legemidler til samme indikasjon og forenklet vurdering er antagelig tilstrekkelig. Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 01.04.2020.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

Norwegian Medicines Agency

Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (leddgikt)

Type metode: Legemiddel;
Område: Revmatologi
Virkestoffnavn: filgotinib
Handelsnavn: -
ATC-kode: L04AA (Selective immunosuppressants)
MT søker/innehaver: Gilead Sciences (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, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Filgotinib er en ny Janus Kinase (JAK)-hemmer selektiv for JAK1 som virker ved å hindre aktivering av intracellulære signalveier involvert i inflammasjon ved revmatoid artritt (RA). Metoden vil inngå i gruppen tsDMARDs, såkalte målrettede syntetiske sykdomsmodifiserte antirevmatiske midler. Filgotinib administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk sykdom som karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etter hvert destruksjon av ledd. I noen tilfeller medfører tilstanden uførhet og tidligere død. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkl. hjerte, lunger og øyne. Prevalensen i den industrialiserte verden er på mellom 0,5-1 %, dvs. at mellom 25 000-50 000 personer er rammet i Norge, og om lag en fjerdedel bruker biologiske legemidler (2). Selv om sykdommen kan ramme i alle aldre, er insidensen høyest mellom 45 og 65 år og sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (3,4).

Dagens behandling

Legeforeningen har utarbeidet nasjonal prosedyre for behandling av RA. Behandlingsmålet er vedvarende remisjon eller lav sykdomsaktivitet, og respons og behandlingsopplegget evalueres jevnlig (1-3 måneder) til behandlingsmålet er nådd. Førstevalget i medikamentell behandling av RA er sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, også kalt csDMARDs (konvensjonelle syntetiske disease modifying antirheumatic drugs) som f.eks. metotreksat, leflunomid, sulfasalazin eller hydroksyklorokin enten som monoterapi eller i kombinasjon. Metotreksat er førstevalg. Hvis man ikke når behandlingsmålet legges det til enten bDMARDs (biologiske DMARDs) og/eller ev. tsDMARDs (målrettede syntetiske DMARDs). Eksempler på bDMARDs er ulike TNF-α-hemmere, interleukin-hemmere, T-celle kostimulasjonshemmer eller monoklonale antistoff (rituksimab). Det finnes i dag to tsDMARDs på markedet, baricitinib og tofacitinib, som begge er JAK-hemmere (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert fire metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer hvorav tre er besluttet mens en er bestilt (se Nye metoder ID2016_098, ID2016_069, ID2017_002 og ID2019_098)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7,8).

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 moderat til alvorlig RA med inadekvat respons på metotreksat (MTX) (N=1759)	To armer med ulike doser av filgotinib + stabil dose MTX	Placebo + stabil dose MTX Adalimumab + stabil dose MTX	Proportion of Participants who Achieve an American College of Rheumatology (ACR) 20% Improvement (ACR20) Response at Week 12	NCT02889796 FINCH 1 (Fase 3)	Avsluttet juni 2019
Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA med inadekvat respons på csDMARDs På stabil dose med 1-2 csDMARDs (N= 449)	To armer med ulike doser av filgotinib + stabil dose csDMARDs[1]	Placebo + stabil dose csDMARDs	Proportion of Participants who Achieve an American College of Rheumatology (ACR) 20% Improvement (ACR20) Response at Week 12	NCT02873936 FINCH 2	Avsluttet mars 2018
Voksne pasienter med moderat til alvorlig RA som er MTX naive (N=1252)	To armer med ulike doser av filgotinib + stabil dose MTX En arm med kun filgotinib (dose A)	MTX	Proportion of Participants who Achieve an American College of Rheumatology (ACR) 20% Improvement (ACR20) Response at Week 24	NCT02886728 FINCH 3	Avsluttet oktober 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

1: csDMARDs may include one or two of the following: methotrexate (MTX), hydroxychloroquine or chloroquine, sulfasalazine, and/or leflunomide (combination of leflunomide and MTX is not allowed)

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	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Filgotinib · Rheumatoid arthritis (RA), moderate-to-severe. (18. oktober 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 19. desember 2019, fra https://www.sps.nhs.uk/medicines/filgotinib/
2. Haugeberg G, Rebnord EW, Diamantopoulos A, Gjelberg H, Rødevand E, Sokka T. Revmatoid artritt i Norge – demografi,sykdomskarakteristika og behandling. En sammenligning med andre europeiske land og USA. Norsk Epidemiologi. 2012;22(2):127-34.
3. Helsebiblioteket. Pasientinformasjon - Leddgikt - revmatoid artritt 2015. http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/muskel-og-skjelett/reumatoid-artritt-leddgikt
4. Revmatoid artitt. Legemiddelhåndboka. https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.1/Revmatoid_artritt_(RA)
5. Legeforeningen. Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge. 2017. https://www.nsf.no/Content/3605048/cache=20172710095650/Nasjonal%20prosedyre%20RA_261017_ver1.0.pdf
6. https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/qid-ta10541/documents/
7. Filgotinib for moderate to severe active rheumatoid arthritis (2019). (Health Technology Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
8. https://amgros.dk/media/2543/filgotinib-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis.pdf

Dato for første publisering	14.02.2020
Siste oppdatering	14.02.2020

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):

Gilead Sciences

Navn på kontaktperson:

Erik Stene

Telefonnummer:

94797210

E-postadresse:

erik.stene@gilead.com

Dato og sted:

11.12.2019, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Filgotinib, ny JAK-hemmer til behandling av revmatoid artritt

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Filgotinib er en ny JAK-hemmer til behandling av revmatoid artritt, med gode studieresultater både for effekt og med god sikkerhetsprofil, og er i tillegg en tablett som tas en gang daglig som gjør at legemidlet er enkelt å bruke samtidig som pasienten slipper sprøyter eller å reise til sykehus/klinikk for infusjoner. Filgotinib har også gode data for bruk som monoterapi, og effektresultatene utmerker seg positivt for for eksempel pasienter som har vanskelig å oppnå gode behandlingsresultater med andre legemidler.

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?)

Det er i dag flere legemidler til behandling av revmatoid artritt, og disse inngår i LIS-BIO anbudet. Målet med behandlingen er å få pasienten i remisjon, dvs. symptomfrie. Filgotinib vil kunne inngå som et alternativ i LIS-BIO anbudet, og således øke tilbudet til og konkurransen om pasientene.

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?	☐	☒

NA

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

NA

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

NA

6. Metodens bruksområde:

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

Pasienter med revmatoid artritt under behandling med JAK-hemmer og andre alternative legemidler utredes og følges vanligvis opp i spesialisthelsetjenesten.

7. Finansieringsansvar

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

Finansieringsansvaret for legemidler til behandling av RA ble overført til spesialisthelsetjenesten i 2006.

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

Ja	Nei
☐	☒

Nei. Filgotinib er en ny metode.

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

Ja	Nei
☐	☒

NA

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

Fagområdet er muskel og skjelett, revmatologi, revmatoid artritt. Pasienter med revmatoid artritt berøres.

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.

Gjennomføre en kost-nytte vurdering av filgotinib i henhold til retningslinjene for dette, inkludert vurdering av effekt, bivirkningsprofil og kostnader/ressursbruk.

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

Filgotinib vil være ytterligere en behandlingsmulighet for RA med dokumentert god effekt og god bivirkningsprofil, vil øke valgmuligheter for leger, vil kunne være det beste alternativer for noen pasienter og vil øke konkurransen i markedet.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Revmatoid artritt er kjent som en lidelse med høy negativ innvirkning på pasientenes liv, både livslengde og livskvalitet., dvs. høy alvorlighet.

Forventet effekt

Generelt god effekt på høyde med andre legemidler for behandling av RA, for noen pasientgrupper potensielt bedre.

Sikkerhet

Studiene viser en svært god sikkerhetsprofil for filgotinib.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Anslagsvis 12000 pasienter i Norge med RA behandles med BDmards/JAK-hemmere med mer

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det forventes ikke at filgotinib vil øke kostnadene i helsetjenesten, da alternativet vil være andre legemidler i samme klassen.

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

Nei, vår forståelse er at leger i Norge innenfor RA følger de såkalte EULAR-retningslinjene (www.eular.org). Revmatologisk forening utarbeidet en nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge i 2017.

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.)

FINCH-1 studien: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889796 (pasienter med moderat til alvorlig RA med utilstrekkelig respons på metotrrexat)

FINCH-1 resultater 24 uker: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/3/gilead-and-galapagos-announce-filgotinib-meets-primary-and-key-secondary-endpoints-in-the-phase-3-finch-1-rheumatoid-arthritis-study

FINCH-1 resultater 52 uker: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/10/gilead-and-galapagos-announce-efficacy-and-safety-results-of-filgotinib-through-52-weeks-in-finch-1-and-finch-3-studies-in-rheumatoid-arthritis

FINCH-2 studien: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873936 (pasienter med aktiv RA som har utilstrekkelig respons på DMards)

FINCH-2 resultater: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2738551

FINCH-2 resultater: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2018/9/gilead-and-galapagos-announce-filgotinib-meets-primary-and-all-key-secondary-endpoints-in-first-phase-3-study-in-rheumatoid-arthritis

FINCH-2 resultater: https://www.globenewswire.com/news-release/2019/11/09/1944406/0/en/NEW-DATA-ON-FILGOTINIB-IN-RHEUMATOID-ARTHRITIS-RA-DEMONSTRATE-DURABLE-EFFICACY-AND-SAFETY-PROFILE.html

FINCH-3 studien: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886728 (filgotinib alene eller i kombinasjon med metotrexat hos voksne med moderat til alvorlig aktiv RA som er behandlingsnaive til metotrexat)

FINCH-3 resultater 24 uker: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/3/gilead-and-galapagos-announce-filgotinib-meets-primary-endpoint-in-the-phase-3-finch-3-study-in-methotrexate-nave-rheumatoid-arthritis-patients

FINCH-3 resultater 52 uker: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/10/gilead-and-galapagos-announce-efficacy-and-safety-results-of-filgotinib-through-52-weeks-in-finch-1-and-finch-3-studies-in-rheumatoid-arthritis

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

Gilead/Galapagos

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

Vår prognose for europeisk markedsføringstillatelse er august 2020, med norsk markedsføringstillatelse i september 2020.

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

De fleste pasientene bytter legemidler jevnlig, responsen på de ulike legemidlene er veldig individuell, og det vil derfor alltid være behov for mange alternative behandlingsvalg.

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.)

Forslagsstiller vil markedsføre og selge filgotinib. Har således økonomiske interesser.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_005

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2020 NEI ☐

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

Fins flere andre legemidler til samme indikasjon og forenklet vurdering er antagelig tilstrekkelig

Saksnummer 054-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_006 Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering i EMA.
- Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff.
- Lungekreft utgjør ca. 10% av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2018 ble det registrert 3351 nye tilfeller av lungekreft. 2138 pasienter døde av denne sykdommen samme år.
- Dagens behandling består av:
    - Pembrolizumab ved førstelinjebehandling ved NSCLC med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk >50%.
    - Kjemoterapi som førstelinjebehandling ved plateepitelkarsinom og PD-L1 <50%.
    - Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi er førstelinjebehandling for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom (ikke muterte).
- Det foreligger resultater fra den antatt viktigste studien (fase III) for vurdering av metoden.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra MSD Norge AS:

- MSD innehar MT for pembrolizumab (Keytruda).
- MSD mener at en forenklet vurdering av atezolizumab ved å sammenligne med nåværende metode: pembrolizumab i indikasjonen førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC, ikke blir presis på grunn av bruk av ulike test- og scoringsmetoder. Se videre argumentasjon i punkt 7 i innspillet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan påvirkes. Hurtig metodevurdering støttes.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

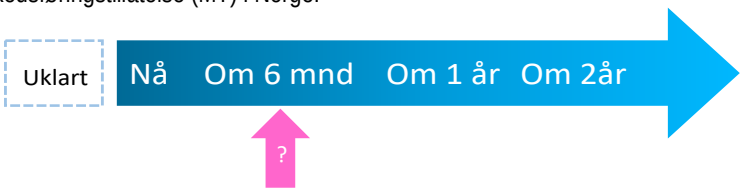
Norwegian Medicines Agency

Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.

Type metode: Legemiddel;
Område: Kreft; Luftveier
Virkestoffnavn: atezolizumab
Handelsnavn: Tecentriq
ATC-kode: L01XC32
MT søker/innehaver: Roche Norge AS (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). Status for US Food and Drug Administration (FDA) er ukjent.

Beskrivelse av den nye metoden

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet (1).

Atezolizumab har fra tidligere indikasjon for behandling av en rekke andre kreftformer inkludert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), se preparatomtale for mer informasjon (1). Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for Tecentriq til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for begge kjønn i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene (2).
Lungekreft utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge og 2018 ble det registrert 3351 nye tilfeller av lungekreft (3). Samme år døde 2138 pasienter av denne sykdommen (3). Rundt 90 % av sykdomstilfellene skyldes røyking (4). Fem-års relativ overlevelse i perioden 2014-18 var 23 % (3,4).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i 2019, beskriver norske retningslinjer for behandling av NSCLC (4). Førstelinjebehandling ved NSCLC med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk >50% er pembrolizumab. Ved plateepitelkarsinom og PD-L1 <50% er kjemoterapi førstelinjebehandling. For pasienter med ikke-plateepitelkarsinom (ikke muterte) er førstelinjebehandling kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske
Vi har identifisert flere norske pågående og ferdigstilte metodevurderinger om virkestoffet i NSCLC (se Nye metoder ID2016_045, ID2018_031, ID2019_036, ID2019_051)
Vi har identifisert flere pågående og ferdige norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder ID2018_097, ID2016_067).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (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
Voksne pasienter med metastatisk NSCLC som ikke tidligere har mottatt behandling for avansert, stadium IV NSCLC og hvor tumor uttrykker PD-L1 (N=572)	Atezolizumab 1200 mg intrvenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus	Carboplatin/ Cisplatin + Pemetrex/ Gemcitabine Carboplatin og Cisplatin Intravenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus Gemcitabine Intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 21-dagers syklus Pemetrexed Intravenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus	Primærendepunkt: Totaloverlevelse (OS)	NCT02409342 (Fase 3)	Resultater foreligger (6)

*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	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. EMA. Preparatomtale for Tecentriq. Hentet 08. januar 2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf
2. http://oncolex.no/Lunge/Bakgrunn/Arsaker
3. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2876. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram
5. http://www.io.nihr.ac.uk/report/atezolizumab-for-stage-iv-non-squamous-or-squamous-non-small-cell-lung-cancer/
6. https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/IMpower110-Interim-overall-survival-OS-analysis-of-a-phase-III-study-of-atezolizumab-atezo-vs-platinum-based-chemotherapy-chemo-as-first-line-1L-treatment-tx-in-PD-L1-selected-NSCLC

Dato for første publisering 14.02.2020

Siste oppdatering 14.02.2020

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_006
Metodens tittel:	Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon IX

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Phillip Kittel
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phillip.Kittel@merck.com Mob.: +47 913 29 103

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
MSD gir innspill til denne saken fordi Legemiddelverket har foreslått forenklet metodevurdering, noe vi mener er uegnet. MSD innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab). Varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for Tecentriq til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 basert på studien Impower-110. Dagens førstelinjebehandling for NSCLC med PD-L1 uttrykk ≥50% er Keytruda (Pembrolizumab) monoterapi basert på studien Keynote-024. For pasienter med ikke-plateepitel NSCLC er førstelinjebehandling kombinasjonsbehandling med Pembrolizumab og kjemoterapi basert på studien Keynote-189.

MSD mener at en forenklet vurdering av Tecentriq ved å sammenligne med nåværende metode: Keytruda i indikasjonen førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC, ikke blir presis på grunn av bruk av ulike test- og scoringsmetoder (se punkt 7).

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:
Fra metodevarselet kan man antar at Pasientgruppe er følgende:

- Pasienter:
  - Begge kjønn
  - Voksne
  - Med diagnose av metastatisk (stadium IV) ikke-småcellet lungekreft
  - Har tidligere ikke mottatt behandling
  - Med tumor som uttrykker PD-L1
- Intervensjon:
  - Atezolizumab 1200 mg intravenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus (monoterapi)
- Komparator:
  - Carboplatin/ Cisplatin + Pemetrex/ Gemcitabine (kombinert kjemoterapi)
- Utfallsmål:
  - Totaloverlevelse (OS)

Fra leverandørens (F. Hoffmann-La Roche.) pressemelding om studien er det primære utfallsmålet beskrevet som følger:

- Utfallsmål:
  - "The primary efficacy endpoint is OS by PD-L1 subgroup (TC3/IC3-WT; TC2/3/IC2/3-WT; and TC1,2,3/IC1,2,3-WT), as determined by the SP142 assay test." (https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-09-27b.htm)

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

Beskriv kortfattet:

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

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

Fra leverandørens publiserte interim analyse er det primære endepunktet overlevelsesdata stratifisert ved PD-L1 uttrykk. Resultatene og konklusjonen av analysen viser at IMpower 110 studien viser statistisk og klinisk signifikant forbedring i TC3/IC3 WT populasjonen.

TC3/IC3 WT populasjonen scoret med SP142, er ikke den samme som populasjonen scoret med 22C3, som er metoden benyttet for pembrolizumab (Hirsch et al. JTO 2016 og Rimm et al. JAMA Oncology 2017).

I Keynote-24 og Impower-110 studiene er det brukt to ulike biomarkører, 22C3 og SP142, for å velge ut PD-L1 positiv pasientpopulasjon. Disse to biomarkørene er ikke like:

- Hirsch et al. JTO 2016 og Rimm et al. JAMA Oncology 2017 viser at scoring av PD-L1 positive pasienter er forskjellig ved bruk av 22C3 og SP142. **Det betyr at man ikke velger samme pasientpopulasjon.**
- Ved bruk av 22C3 scorer man PD-L1 kun på tumor celler (TPS).
- Ved bruk av SP142 scorer man PD-L1 uttrykk på tumor celler eller immunceller (TPS eller IPS).

På grunnlag av dette mener vi forenklet metodevurdering er uegnet.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: MSD innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab). MSD bemerker at vi mener forslaget om forenklet metodevurdering er uegnet da pasientpopulasjonene er ulike på grunn av ulike test- og scoringmetoder.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_006

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☒
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.17 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 055-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_007_Baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering i EMA.
- Forekomsten av atopisk eksem hos voksne er ca. 2%, det er usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Formulert som tabletter.
- Det er identifisert fire fase III-studier der tre er avsluttet (2018 og 2019) og en er estimert avsluttet i 2023.
- Legemiddelverket foreslår en kostnad-nytte analyse.

Innspill fra leverandør

- Innspill fra leverandør, Eli Lilly Norge AS
- Viser til at det under metodevurderingene av dupilumab (ID2017_055 og ID2019_082) har fremkommet at populasjonene moderate og alvorlig atopisk eksem, blant annet på grunn av ulik alvorlighet, skal ha ulik prioritering.
- Foreslår at metodevurderingen ID2020_007 eksplisitt bestiller evaluering av baricitinib til behandling av moderate atopisk eksem og baricitinib til behandling av alvorlig atopisk eksem hver for seg, og ikke samlet. Vi mener dette vil gjøre det enklere for alle parter å håndtere sine oppdrag og ansvar underveis i prosessen uten at legemiddelpolitiske mål påvirkes.
- Vi anser ikke at det er behov for å dele søknadene inn i to metodevurderinger for å svare ut disse problemstillingene, men om det ønskes å føre statistikk for beslutninger sett opp mot prioriteringskriteriene, kan dette likevel være hensiktsmessig.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Vi har behov for alternativ til de systemiske behandlingsmetoder som er nevnt i infoen som ligger ved. Der mangler MTX forresten, off label som azatioprim og samme effekt. Metoden behøver ikke, fra medisinsk standpunkt å prioriteres for metodevurdering nå. Viser til at Baricitinib viser «EASI**50**» hos 61% pasienter, ca samme antall pasienter oppnå «EASI**75**» ved bruk av Dupilumab. Betydelig mer effekt altså. Selektert pasientutvalg i Dupilumab studiene viser EASI75 ved >65% av pasientene, TREATGermany, en dokumentasjon av effekten etter 2 år «real life» erfaring i Tyskland viser EASI75 hos ca 55% av pasienter. Dvs man kan forvente for Baricitinib EASI50 hos ca 50% av pasientene under «real life» betingelse. Etablert alternativ til metoden er Dupilumab. Når det gjelder effektivitet med kontrollerbar bivirkningsprofil er det Dupilumab jeg hadde prioritert. Dere må vurdere kostnadseffektivitet.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for nasjonal metodevurdering. Merk faglig innspill om at det finnes et mer effektivt legemiddel (allerede innført).

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:
Faglig innspill: Ingen
Samlet vurdering/prioritering: Indikasjonsutvidelse. Legemiddelverket foreslås kostnad-nytte analyse. Dette støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.
Finansieringsdivisjonen: Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar. Kan være behov for hurtig metodevurdering. Tablettbehandling. Finansieringsansvaret er hos RHF-ene fra 15.11.2016.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

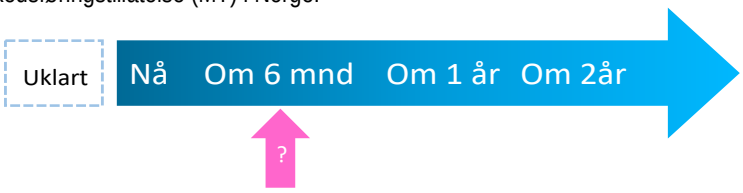
Norwegian Medicines Agency

Baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Type metode: Legemiddel
Område: Hud
Virkestoffnavn: baricitinib
Handelsnavn: Olumiant
ATC-kode: L04AA37 (Selektive immunsuppressiver)
MT søker/innehaver: Eli Lilly (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) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Baricitinib er en selektiv, reversibel hemmer av Janus-kinase (JAK) 1 og 2. Janus-kinaser er enzymer som deltar i betennelsesprosessene i atopisk eksem og andre inflammatoriske sykdommer (3, 4).

Baricitinib er per i dag indisert for behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne pasienter som har hatt en inadekvat respons på- eller intoleranse mot ett eller flere sykdomsmodifiserende legemidler (3). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling (2).

Baricitinib er formulert som tabletter og tas oralt (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk eksem er en hudsykdom som karakteriseres av kløe og utslett i ansiktet, på halsen, øvre del av overkroppen, i albuebøyere og i knehasene. Sykdommen er assosiert med IgE-medierte allergier, astma og allergisk rhinitt, og debuterer som regel i spedbarnsalderen. Halvparten av pasientene har fått normalisert huden ved skolestart, og ved 15-årsalderen har 60-70 % hatt tilbakegang. Tilbakefall kan forekomme senere i livet, og sykdommen kan unntaksvis også debutere hos eldre barn og voksne. Tørr og kløende hud kan føre til sår og sprekkdannelser som kan gi sekundære hudinfeksjoner som forverrer eksemet (5). Mens noen kun får små områder med tørr hud, kan andre ha utbredt rød og betent hud. Pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem kan oppleve søvnforstyrrelser, angst, depresjon og dårlig livskvalitet (4).

Forekomsten av atopisk eksem hos voksne er rundt 2 % (5, 6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Fuktighetsbehandling er viktig for å forebygge tilbakefall av atopisk eksem (5). Lokale glukokortikoider (kremer/salver) er førstevalg ved legemiddelbehandling. For pasienter med moderat til alvorlig atopisk eksem uten tilstrekkelig effekt av lokale glukokortikoider kan immunmodulerende midler til topikal bruk (kalsinevrinhemmerne takrolimus og pimecrolimus) være alternativer. Dette er salve/krem som smøres på huden. Behandling med UV-stråling kan øke tykkelsen på det ytterste hudlaget, noe som bedrer hudbarrieren. Dette kan brukes i tillegg til topikal behandling. I tilfeller med svært uttalt og

behandlingsresistent atopisk eksem kan det være aktuelt med kortvarig behandling med systemiske glukokortikoider, eller behandling med ciklosporin eller azatioprin. (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder ID2016_069 Baricitinib (Olumiant)). Vi har identifisert fire norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger (inkludert revurderinger) om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder ID2017_055, ID 2018_113, ID2019_082 og ID2019_015.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (7, 8). Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (9).

Metodevarsler

Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (1, 4)

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
N = 624, pasienter over 18 år som har hatt diagnosen moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) i minst 12 måneder og har hatt inadekvat respons på- eller intoleranse mot topikal medikamentell behandling.	Baricitinib peroralt en gang daglig, i følgende styrker: Arm 1: 4 mg Arm 2: 2 mg Arm 3: 1 mg	Placebo peroralt en gang daglig	Andel deltakere som oppnår «Investigator's Global Assessment» (IGA) på 0 eller 1 med en forbedring på minst 2 poeng, over en tidsramme på 16 uker.	NCT03334396 BREEZE-AD1 (Fase 3)	Avsluttet august 2019
N = 615, pasienter over 18 år som har hatt diagnosen moderat til alvorlig AD i minst 12 måneder og har hatt inadekvat respons på-eller intoleranse mot topikal medikamentell behandling.	Baricitinib peroralt en gang daglig i følgende styrker: Arm 1: 4 mg Arm 2: 2 mg Arm 3: 1 mg	Placebo peroralt en gang daglig	Andel deltakere som oppnår IGA på 0 eller 1 med en forbedring på minst 2 poeng, over en tidsramme på 16 uker.	NCT03334422 BREEZE-AD2 (Fase 3)	Avsluttet desember 2018
Estimert: N = 1760, pasienter over 18 år som møter kriteriene for NCT03334396 eller NCT03334422, eller som har fullført siste behandlingstime i en tidligere studie som kvalifiserer til å registrere deltakere direkte inn i BREEZE-AD3-studien.	Baricitinib peroralt: Arm 1: baricitinib high dose nonresponders Arm 2: baricitinib high dose nonresponders rescued Arm 3: baricitinib mid dose nonresponders rescued Arm 4: baricitinib high dose responders Arm 5: baricitinib mid dose responders Arm 6: baricitinib low dose responders Arm 7: baricitinib open label extension	Placebo peroralt	Andel deltakere som oppnår IGA på 0 eller 1 ved 16 uker, 36 uker og 52 uker.	NCT03334435 BREEZE-AD3 (Fase 3)	Pågående. Estimert avslutningsmåned/år: september 2023

N = 329, pasienter over 18 år som har hatt diagnosen moderat til alvorlig AD i minst 12 måneder, og har hatt inadekvat respons på topikal medikamentell behandling.	Arm 1: Baricitinib høydose peroralt, kombinert med topikale kortikosteroider. Arm 2: Baricitinib lavdose peroralt, kombinert med topikale kortikosteroider.	Placebo peroralt, kombinert med topikale kortikosteroider.	Andel deltakere som oppnår IGA på 0 eller 1 med en forbedring på minst 2 poeng, over en tidsramme på 16 uker.	NCT03733301 BREEZE-AD7 (Fase 3)	Avsluttet august 2019.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Baricitinib, Specialist Pharmacy Service NHS [oppdatert 16. desember 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/baricitinib/
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) 29.01.2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-2730-january-2020-meeting_en.pdf
3. Summary of Product Characteristics (Olumiant), European Medicines Agency. [oppdatert 03. desember 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf
4. Baricitinib for moderate to severe atopic dermatitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID 17241. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/report/baricitinib-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis/
5. Atopisk eksem, Norsk Elektronisk Legehåndbok [oppdatert 22.11.19]. Tilgjengelig fra: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem/
6. Atopisk eksem, Norsk Legemiddelhåndbok. [oppdatert 28.04.17]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T16.2.2
7. Montilla AM, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. Dermatol Ther (Heidelb) 2019;9(4):655-683.
8. Mobasher P, et al. Oral small molecules for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. J Dermatolog Treat 2019;30(6):550-557.
9. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis (ID1622) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10562). [oppdatert 28. november 2019; lest 20. desember 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10562/documents

Dato for første publisering 14.02.2020
Siste oppdatering 14.02.2020

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2020_007
Metodens tittel:	Baricitinib – Indikasjon II Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent: Organisasjonsnummer:	Eli Lilly Norge AS 865 684 452
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Baricitinib, ixekizumab, abemaciclib, dulaglutide, insulin lispro, insulin glargin med flere.
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Aleksander Lim Kristensen 22881800 / kundeservice@lilly.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja, annen indikasjon
I så fall: Legemidlet vurderes av EMA for indikasjonen som er relevant for innspillet. Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 13.02.2017 Godkjent indikasjon: Olumiant er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja
Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 2017 Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk: Nasjonalt

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

I så fall beskriv: Baricitinib er omtalt og rangert i anbudsanbefalingene for LIS-2006a og 2006b TNF BIO.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Nei.
I så fall hvilke(n):

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
Vi mener det under metodevurderingene av dupilumab (ID2017_055 og ID2019_082) har fremkommet at populasjonene moderate og alvorlig atopisk eksem, blant annet på grunn av ulik alvorlighet, skal ha ulik prioritering. Vi ønsker derfor å foreslå at metodevurderingen ID2020_007 eksplisitt bestiller evaluering av baricitinib til behandling av moderate atopisk eksem og baricitinib til behandling av alvorlig atopisk eksem hver for seg, og ikke samlet. Vi mener dette vil gjøre det enklere for alle parter å håndtere sine oppdrag og ansvar underveis i prosessen uten at legemiddelpolitiske mål påvirkes. Vi anser ikke at det er behov for å dele søknadene inn i to metodevurderinger for å svare ut disse problemstillingene, men om det ønskes å føre statistikk for beslutninger sett opp mot prioriteringskriteriene, kan dette likevel være hensiktsmessig.

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
I så fall beskriv kortfattet: Dupilumab ble i ID2019_082 godkjent for bruk i delvis overlappende indikasjon, og flere legemiddelfirmaer inkludert Lilly utvikler nye virkningsmekanismer for moderat og/eller atopisk dermatitt.

Øvrige kommentarer
-

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?
Lilly ønsker å bidra med dokumentasjon til ID2020_007.
Interesser og eventuelle interessekonflikter **-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill** Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)
Beskriv kortfattet: Lilly produserer og markedsfører* baricitinib. *I henhold til godkjent indikasjon

Oslo, 27.02.2020
Eli Lilly Norge AS,
Aleksander Lim Kristensen,
Price, Reimbursement and Access Manager
MSc Pharm, PgC Health Economics

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_007

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.11.16 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar. Kan være behov for hurtig metodevurdering. Tablettbehandling

Saksnummer 056-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_008 Olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA.
- Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP).
- I 2018 fikk 4 848 menn prostatakreft i Norge.
- Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av prostatakreft fra 2015.
- Identifisert to kliniske studier. En fase III studie estimert ferdig februar 2021 og en fase II studie estimert ferdig desember 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad – nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Legemiddelverkets forslag om kostnad – nytte analyse støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

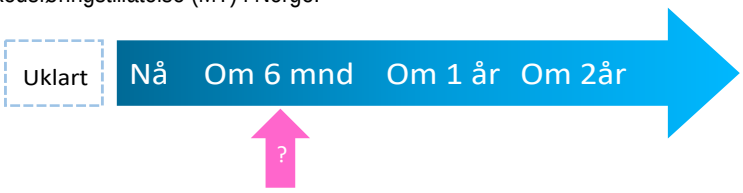
Norwegian Medicines Agency

LM01120 Olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: Olaparib
Handelsnavn: Lynparza
ATC-kode: L01XX46 (Other antineoplastic agents)
MT søker/innehaver: Astra Zeneca (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP er enzymer som er involvert i reparasjon av skadet DNA i både normale celler og kreftceller. Olaparib blokkerer DNA-skaderespons i celler og svulster som har en mangel i homolog rekombinasjonsreparasjon (HRR), slik som f.eks BRCA1/2. Ved å hemme PARP-enzymene vil DNAet i kreftceller ikke vil bli reparert, noe som igjen medfører celledød. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet (f.eks. grunnet mutasjon i HRR-gener som BRCA1/2) er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP (2,3). Olaparib er formulert som tabletter og administreres peroralt (4).

Olaparib har flere indikasjoner for behandling av andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (4). Den aktuelle metoden omhandler følgende utvidelse av indikasjonen: *"Extension of indication to include the use of Lynparza tablets as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene mutations (germline and/or somatic) who have progressed following a prior new hormonal agent". (1).*

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen hos menn i de fleste land i den vestlige verden. I 2018 fikk 4 848 menn prostatakreft i Norge (5). Familiær opphopning er en sterk risikofaktor for prostatakreft, dokumentert i flere epidemiologiske studier. Det antas at omkring fem prosent av alle tilfeller av prostatakreft og 10-20 % av tilfellene av prostatakreft før 60 års alder skyldes arv. Menn med genfeil i BRCA2 har klart økt risiko for prostatakreft, estimert til rundt 20 ganger økt risiko før 60 års alder. Genetisk testing for å skille bærere eller risikopersoner fra de som ikke bærer genfeil, og har normal risiko, tilbys til menn med risiko for BRCA2. Menn med positiv BRCA2 status tilbys oppfølging (6).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av prostatakreft (2015, 7. utgave) (6). Behandlingsmålet ved metastaserende prostatakreft er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde, allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon. Tumorvevet er vanligvis avhengig av testosteron for vekst og metastasering. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner i de fleste tilfeller med en kastrasjonsfølsom fase, som varer i gjennomsnitt i tre år. I denne fasen kan sykdomsutviklingen hemmes ved å redusere mengden testosteron i kroppen, enten via kjemisk eller kirurgisk kastrering. Etter hvert utvikles kastrasjonsresistent fase av

sykdommen(6). Godkjent behandling av kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er antiandrogener som enzalutamid og abiraterone acetate, cellegifter (docetaxel og kabazitaxel) og radium-223. Både enzalutamid, abiraterone acetate og docetaxel kan gis i 1.linje, mens kabazitaxel og radium-223 har indikasjon i senere linjer (8,9).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en fullført norsk metodevurdering om virkestoffet, men med annen indikasjon.

- Nye metoder ID2014_039

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om ulike indikasjoner innenfor mCRPC, men med andre virkestoffer:

- Nye metoder ID2013_036, ID2013_020, ID2013_018, ID2014_019, ID2015_001,

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering for behandling med olaparib til pasienter med metastatisk prostatakreft (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
Pasienter med metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft som har progrediert etter hormonbehandling og har HRR genmutasjoner (N=387)	Olaparib 300 mg (2 * 150 mg tabletter) to ganger daglig	Utprøvers valg mellom: Enzalutamid 160 mg en gang daglig Abiraterone acetate 1000 mg en gang daglig	Primærutfallsmål: Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) Utvalgte sekundære utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR) Totaloverlevelse (OS)	PROfound NCT02987543 Fase III	Februar 2021
Pasienter med metastatisk kreft (eggstokk, bryst, prostata, bukspyttkjertel, avanserte tumorer) som har bekreftet genetisk mutasjon i BRCA1 og/eller BRCA2 (N=299)	Olaparib 400 mg (8*50 mg kapsler) to ganger daglig	Ingen	Primærutfallsmål: Tumor responsrate Utvalgte sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS)	Study 42 NCT01078662 Fase II	Desember 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	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. European Medicines Agency (hentet 30.01.20) https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-27-30-january-2020-meeting_en.pdf
2. Lynparza. European Medicines Agency. (Hentet 10.01.2020). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza
3. Pressemelding; Astra Zeneca 07.09.2019. (hentet 17.01.2020) https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2019/lynparza-phase-iii-profound-trial-in-hrr-mutation-selected-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-met-primary-endpoint-07082019.html
4. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale olaparib (Lynparza) (Hentet 10.01.2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_no.pdf
5. *Cancer in Norway,* Kreftregisteret (hentet 10. januar 2020) fra https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/
6. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft.* Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2358. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakreft-handlingsprogram
7. *Olaparib for previously treated hormone-relapsed metastatic prostate cancer [ID1640]. In development [GID-TA10584].* London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 10. januar 2020, fra https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10584
8. Beslutningsforum for nye metoder, protokoll 15.06.2015, Sak 27-2015 og 28-2015 (hentet 10.januar 2020). https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020150615.pdf
9. Beslutningsforum for nye metoder, protokoll 23.02.2015, Sak 9-2015 (hentet 12.01.2020) https://nyemetoder.no/metoder/radium223-xofigo

Dato for første publisering	14.02.2020
Siste oppdatering	14.02.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_008

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 057-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_009 Olaparib (Lynparza) – gitt i kombinasjon med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Indikasjonsutvidelse og ny kombinasjon. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA.
- Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP).
- Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med formål å fjerne tumorvev og anslå kreftstadium hos pasient.
- Identifisert en fase III studie – estimert ferdig juni 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Legemiddelverkets forslag om kostand- nytte analyse støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Finansieringsdivisjonen: Finansieringen plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

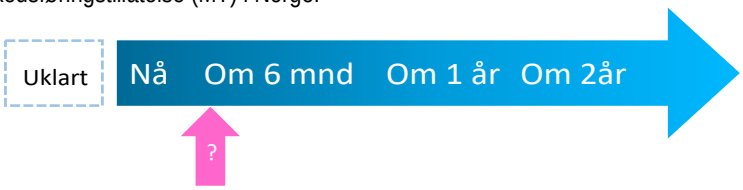
Norwegian Medicines Agency

Olaparib (Lynparza) – gitt i kombinasjon med bevacizumab som første linje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft

Type metode: Legemiddel
Område: Gynekologi og fødsel; kreft
Virkestoffnavn: olaparib
Handelsnavn: Lynparza
ATC-kode: L01XX46
MT søker/innehaver: AstraZeneca AS
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) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP er enzymer som er involvert i reparasjon av skadet DNA i både normale celler og kreftceller. Ved å hemme PARP-enzymene vil DNAet i kreftceller ikke vil bli reparert, noe som igjen medfører celledød. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet (f.eks. grunnet mutasjon i genene BRCA 1 og 2) er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP (2). Olaparib administreres peroralt (3). Bevacizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og hemmer aktiviteten til denne. Dette gjør at vaskulariseringen av tumoren regredierer, dannelse av nye kar hemmes og dermed svekkes tumorveksten (4).

Lynparza ble godkjent av EMA i 2014 som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (3). Den aktuelle metoden omhandler følgende utvidelse av indikasjonen: *Olaparib (Lynparza) in combination with bevacizumab for first line mainentance treatment of patients with advanced ovarian, fallopeian tube or primary peritoneal cancer (1,2).*

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eggstokkreft utgår oftest fra overflatecellene i eggstokkene, eggleder eller bukhinnen. I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2018 var ifølge Kreftregisteret 4842 pasienter registrert med denne sykdommen (5,6). Forekomsten øker med alderen og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 65 år, noe yngre for pasienter med BRCA mutasjon (7). 85-90 % av tilfellene har ukjent årsak, og omtrent 10 % av tilfellene skyldes en arvelig mutasjon i genene BRCA1 og 2, en mutasjon som gir økt kreftrisiko. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44 %, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år , 2016 tall (7).

Dagens behandling

Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med det formål å fjerne alt tumorvev og bestemme pasientens kreftstadium. Kreft i stadium I (begrenset til eggstokkene/eggledere) vil vanligvis ikke behøve behandling med cellegift, mens pasienter i de øvrige kreftstadiene trenger etterfølgende behandling med cellegift. Standardbehandling består vanligvis av en kombinasjon av karboplatin og paclitaksel, men andre typer cellegift kan også være aktuelle. Pasienter med stadium IIIC med

resttumor og alle i stadium IV tilbys i dag vedlikeholdsbehandling med bevacizumab etter cellegift i førstelinje (7). Dette metodevarselet omhandler å legge til olaparib i vedlikeholdsbehandlingen med bevacizumab (1,2).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon hos Nye metoder ID2014_039, i tillegg til en metodevurdering innenfor samme indikasjon men med annet virkestoff: ID2017_059. Det er også flere bestilte metodevurderinger på virkestoffet (9).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (ref 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
N=806	300 mg tabletter olaparib to ganger daglig (BID) Gitt i tillegg til kjemoterapi og Bevacizumab.	Placebo og kjemoterapi + bevacizumab.	Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære endepunkt: Total overlevelse (OS), PFS2, tid til progresjon, tid til første og andre etterfølgende behandling, sikkerhet og tolerabilitet	Fase III NCT02477644 PAOLA-1	Juni 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Olaparib in combination with bevacizumab for ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer – maintenance therapy. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing May 2019, NIHRIO ID 26897. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/report/olaparib-in-combination-with-bevacizumab-for-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer-maintenance-therapy/

2. Olaparib: Lynparza · Advanced ovarian cancer - first-line maintenance in combination with bevacizumab [database]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 17. desember 2019, lest 13. Januar 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/

3. Preparatomtale Lynparza (olaparib), Statens Legemiddelverk. Hentet 13. januar 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_no.pdf

4. Preparatomtale Avastin (bevacizumab), Statense Legemiddelverk, Hentet 14. januar 2020 fra : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_no.pdf

5. Onkologisk oppslagsverk: Oncolex. Hentet 13. januar 2020 fra: http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex

6. Cancer in Norway 2018, Kreftregisteret. Hentet 13. januar 2020 fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf

7. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft. (2016). Helsedirektoratet. Hentet 13. januar 2020 fra https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/

8. Olaparib with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (ID1652) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 8. Januar 2020,hentet 13, januar 2020 fra https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10526/documents

9. Nye Metoder, Olaparib, Hentet 13. Januar 2020 fra https://nyemetoder.no/metoder#k

Dato for første publisering	14.02.2020
Siste oppdatering	14.02.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_009

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 058-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og platinum-basert kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Durvalumab er et fullstendig humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff.
- Intravenøs infusjon.
- Lungekreft utgjør ca. 10% av alle nye krefttilfeller i Norge og SCLC utgjør 15-19% av all lungekreft. På diagnosetidspunktet har 65% av disse igjen utbredt sykdom.
- Dårlig relativ prognose med median progresjonsfri overlevelse på 5,5 måneder og median overlevelse på 9-11 måneder.
- Identifisert en klinisk fase III studie. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering. Støtter Legemiddelverket sitt forslag om kostnad-nytte analyse.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Støtter Legemiddelverkets forslag om kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2018.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

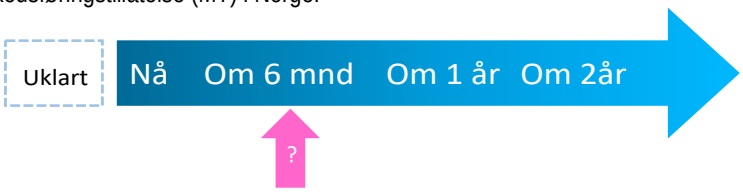
Norwegian Medicines Agency

Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og platinum-basert kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier
Virkestoffnavn: Durvalumab
Handelsnavn: Imfinzi
ATC-kode: L01X C28
MT søker/innehaver: AstraZeneca AB (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) av FDA (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Durvalumab er et fullstendig humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom programmert celledød-ligand-1 (PD-L1) og programmert celledød-1 reseptor (PD-1) og CD80. PD-1 og CD80 er overflatereseptorer uttrykt på T-celler. Reseptorene modulerer kroppens immunresponser og bidrar til å minimere skade på kroppsegne celler. Kreftceller utnytter denne mekanismen for å unngå å bli fanget opp av immunsystemet. Ved å uttrykke PD-L1 og CD80, nedregulerer kreftceller kroppens T-celle aktivitet. Hemming av interaksjonen mellom PD-L1/PD-1 og PD-L1/CD80 leder til en reaktivering av en rekke immunresponser, uten å utløse antistoffavhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC). (2)

Durvalumab er fra tidligere godkjent for behandling av voksne pasienter med lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på ≥ 1 % av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinum-basert kjemoradiasjon (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av durvalumab til behandling av pasienter med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED). Durvalumab vil fungere som en add-on til en kombinasjon av etoposid og platinum-basert kjemoterapi. Durvalumab administreres som intravenøs infusjon. (1)

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge. Lungekreft utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. I 2018 ble det registrert 3 351 nye tilfeller, og totalt 2 138 døde av sykdommen i 2017. Røyking er den største risikofaktoren for utvikling av lungekreft. I Norden regner en med at røyking forårsaker 80-90% av tilfellene. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet er 71 år. Lungekreft er kreftformen som tar flest liv i Norge. (3, 4)

Småcellet lungekreft (SCLC) utgjør om lag 15-19 % av all lungekreft. Ved diagnosetidspunktet presenterer SCLC seg langt oftere med spredning enn annen lungekreft. På diagnosetidspunktet har omtrent 35 % begrenset og 65 % utbredt sykdom. Utbredt sykdom (SCLC-ED) omfatter spredning utenfor hemitoraks, pleuraeffusjon med maligne celler og/eller fjernmetastaser. Ved SCLC-ED kan behandlingsmålet være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Prognosen er relativ dårlig med en median progressionsfri overlevelse (PFS) på kun 5,5 måneder og en median overlevelse (OS) på 9-11 måneder. (3, 4)

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019 (3). Målet med behandling av SCLC-ED er i hovedsak livsforlengelse og palliativ behandling. Førstelinjebehandling for den aktuelle pasientpopulasjonen er fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand. (3)

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2018_022).
Vi har identifisert minst en norsk pågående metodevurdering for indikasjonen, men for andre virkestoff (se Nye metoder ID2019_044).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det ble identifisert minst en pågående internasjonal metodevurdering (Durvalumab in combination for untreated extensive stage small-cell lung cancer [ID1618])

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 ≥18 år med klinisk påvist SCLC-EC som er egnet for platinum-basert cellegiftbehandling og som tidligere ikke har blitt behandlet med immunterapi (N=988)	Arm 1: durvalumab + tremelimumab + EP (karboplatin eller cisplatin + etoposid) Arm 2: durvalumab + EP (karboplatin eller cisplatin + etoposid)	Arm 3: EP (carboplatin eller cisplatin + etoposid)	Totalover-levelse (OS) frem til år 3 og progresjonsfri overlevelse (PFS) frem til år 2	CASPIAN NCT03043872 (fase III)	Estimert September 2020 Resultater foreligger

*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 ☒ Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
- Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

(1) Durvalumab ; Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 08. Januar 2020). Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/durvalumab/

(2) Durvalumab, preperatomtale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_no.pdf

(3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.(2019) (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2876). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram

(4) Kreftregisteret. Kreft i Norge 2018. Hentet fra: https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kreft_i_Norge/

(5) Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi, Hentet 20. januar 2020, fra https://nyemetoder.no/

Dato for første publisering 14.02.2020
Siste oppdatering 14.02.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_010

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☒
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 059-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_011 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA.
- Indikasjonsutvidelsen antas å gjelde behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år.
- Administreres som subkutane injeksjoner.
- Det foreligger to fase III-studier estimert ferdig i 2023.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen innspill.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:
Faglig innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Det er anbefalt en forenklet metodevurdering med data på effekt og sikkerhet, samt helseøkonomi. Dette støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.

Finansieringsdivisjonen: Indikasjonsutvidelse, allerede godkjent til voksne. Ingen endring i finansieringsansvar, forenklet vurdering antagelig tilstrekkelig. RHF har finansieringsansvar fra 1.4.2015.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

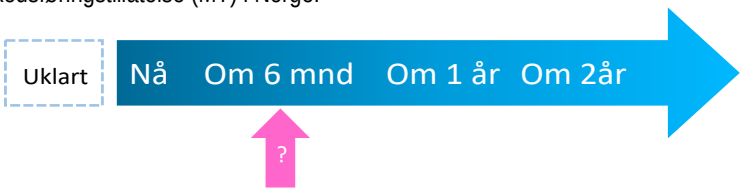
Norwegian Medicines Agency

Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Hud
Virkestoffnavn: Sekukinumab
Handelsnavn: Cosentyx
ATC-kode: L04AC10
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Limited (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 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer sekukinumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer (2).

Sekunimumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke autoimmune sykdommer, inkludert plakkpsoriasis, prosriasisartritt og ankyloserende spondylitt (dvs. radiografisk aksial spondyloartritt) (8). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av sekunimumab til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år (1).

Sekukinumab administreres som subkutane injeksjoner (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2% av befolkningen (3). Sykdommen har et kronisk residiverende forløp og kan debutere i alle aldre, men starter hyppigst i slutten av tenårene og i 20-årene (4). Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som infeksjoner og legemidler (β-reseptorantagonister, litium og klorokin) kan være utløsende. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom (3).

Plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) utgjør ca. 90% av psoriasistilfellene og er dermed den vanligste formen (5). Plakkpsoriasis består av en opphopning av hudceller. Plakket kan være svært rødt, kløende og sårt, og med hvite eller sølvfargede skjell. Plakket er tydelig avgrenset og kan forekomme nært sagt hvor som helst på kroppen, men er ikke særlig vanlig i håndflatene, under føttene eller steder der hud kommer i kontakt med hud (6).

Det er anslått at om lag 11 000 psoriasispasienter får lokal/topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge (7).

Dagens behandling

Det finnes mange ulike behandlinger for plakkpsoriasis avhengig av alvorlighetsgrad, alder og effekt av tidligere behandlinger. Dagens tilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer, vitamin-D analoger og lysbehandling) og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin og biologiske legemidler) (3). Fuktighetskremer er basisbehandling for alle

psoriasispasienter ettersom det kan bidra til å myke opp plakk, fjerne flass, redusere kløe og rødhet, bygge opp hudbarrieren og forbedre absorbering av andre behandlende kremer (6).

I gjeldende anbefaling fra LIS-1906 TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved alvorlig plakkpsoriasis hos barn og unge adalimumab fra 4 års alder og etanercept fra 6 års alder, mens ustekinumab er indisert ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis fra 12 års alder (8, 9, 10, 11).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger én norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2019_112).
Det foreligger én metodevurdering om indikasjonen og virkestoffet, men for voksne (se Nye metoder ID2015_004).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett norsk metodevarsel (se Nye metoder ID2019_130).
Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (http://www.io.nihr.ac.uk/report/secukinumab-for-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-in-children-aged-6-to-less-than-18-years-old/).

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 i alderen 6-17 år med alvorlig plakkpsoriasis som er kandidater for systemisk behandling (N = 162)	Lavdose sekukinumab: 75 mg ved vekt < 50 kg og 150 mg ved vekt ≥ 50 kg injiseres subkutant ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 og 48. Placebo injiseres subkutant ved uke 13, 14 og 15 (i den blindete delen av studien) og hver 4. uke fra og med uke 52 til og med uke 232. Høydose sekukinumab: 75 mg ved vekt < 25 kg, 150 mg ved vekt mellom 25 kg og mindre enn 50 kg og 300 mg ved vekt ≥ 50 kg injiseres subkutant ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 og 48. Placebo injiseres subkutant ved uke 13, 14 og	Placebo: 1-2 subkutane injeksjoner (avhengig av vekt) ved randomisering og uke 1, 2, 3, 4, og 8. Respondere vil avslutte behandling mens non-respondere vil få enten lavdose eller høydose subkutane injeksjoner sekukinumab ved uke 12, 13, 14, 15 og hver 4. uke fra og med uke 16 til og med uke 232. Etanercept: 0,8 mg/kg til maks 50 mg/dose injiseres subkutant ukentlig i 51 uker. Behandlingsfri oppfølging fra og med uke 52 til studieslutt.	1. Andel pasienter som oppnår 75 % forbedring i PASI[1] score fra baseline ved uke 12 2. Antall pasienter med IGA[2] – respons 0 eller 1 ved uke 12 3. Andel pasienter som oppnår 90 % forbedring i PASI[1] score fra baseline ved uke 12	NCT02471144 Fase III	Estimert Juli 2023

	15 (i den blindete delen av studien) og hver 4. uke fra og med uke 52 til og med uke 232.				
Pasienter i alderen 6-17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som er kandidater for systemisk behandling (N = 84)	Lavdose sekukinumab: Avhengig av kroppsvekt Høydose sekukinumab: Avhengig av kroppsvekt	Ingen kontrollgruppe	1. Andel pasienter som oppnår 75 % forbedring i PASI[1] score fra baseline ved uke 12 2. Antall pasienter med IGA[2] – respons 0 eller 1 ved uke 12 3. Andel pasienter som oppnår 90 % forbedring i PASI[1] score fra baseline ved uke 12	NCT03668613 Fase III	Estimert September 2023

[1] Psoriasis Area and Severity Index
[2] Investigator Global Assessment
*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 ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
- Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

(1) https://www.sps.nhs.uk/medicines/secukinumab/
(2) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx
(3) https://www.legemiddelhandboka.no/T16.4/Psoriasis
(4) https://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hud/annet/psoriasis
(5) https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasis-ulike-typer/
(6) https://www.hudportalen.no/psoriasis/typer-psoriasis
(7) Hurtig metodevurdering - Dimetylfumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (08.01.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence_%20plakkpsoriasis_2018.pdf
(8) LIS-1906 TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud – Perioden 01.02.2019-31.01.2020. Oslo: Sykehusinnkjøp. Tilgjengelig fra: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf
(9) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_no.pdf
(10) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_no.pdf
(11) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf

Dato for første publisering 14.02.2020
Siste oppdatering 14.02.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_011

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

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, allerede godkjent til voksne. Ingen endring i finansieringsansvar, forenklet vurdering antagelig tilstrekkelig

Saksnummer 060-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_012 Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff (kabotegravir) i kombinasjon med en ny formulering av et eksisterende virkestoff (rilpivirin).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. FDA avslo søknaden for denne metoden i kombinasjon i desember 2019.
- Både kabotegravir og rilpilvin utvikles i to former, tabletter som tas peroralt hver dag, og en langtidsvirkende depotinjeksjon som administreres intramuskulært hver 4. uke.
- Totalt er det ved utgangen av 2018 diagnostisert 6 468 hiv-positive i Norge, anslagsvis 4 500 – 5 000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge.
- Dagens behandlingspraksis innebærer samtidig bruk av tre ulike medikamenter (antiretroviral terapi, ART) daglig. Det finnes også kombinasjonstabletter med tre medikamenter.
- Det er identifisert fem fase III kliniske studier der det vises til en studie som har resultater.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra pasientforening

- Innspill fra HivNorge, pasientorganisasjonen for mennesker som lever med hiv i Norge
- Majoriteten med HIV er velmedisinerte, det fordrer inntak av 1-3 piller med hivmedisin daglig, på livstid. Ca 50% av pasientene er i dag over 50 år. Stadig flere hivpasienter vil i tiden fremover få andre livsstilssykdommer grunnet økt levetid og alder.
- Det er også en relativt stor andel eldre langtidsoverlevende, mange med fysiske følgeskader. Enkelte av disse pasientene sliter med å oppnå full virussuppresjon og har alvorlig lavt immunforsvar. Særlig gjelder dette pasienter som har svelgeproblemer eller har alvorlig sykdom som følge av lavt immunforsvar. Denne gruppen vil ha stor nytte av dette nye legemiddelet.
- Innsender vurderer at metoden kan bli et godt redskap for å sikre god behandling av noen undergrupper av pasienter med visse fysiologiske, sosiale eller psykologiske faktorer (gruppene er utdypet i innspillet som er vedlagt).
- Oppfordrer til å innføre metoden til de relativt få som vil ha god effekt.

Innspill fra firma

- Innspill fra GSK. GSK har markedsføringstillatelse for CAB LA, mens Janssen har markedsføringstillatelsen for RPV LA. Disse skal kun brukes sammen, men består av to ulike pakninger.
- Metoden er per i dag den eneste langtidsvirkende ikke-orale behandling av hivinfeksjon.
- Metoden kan være spesielt verdifull for PLHIV hvor daglig tablettbehandling over tid innebærer store utfordringer, noe som potensielt kan medføre suboptimal behandling og

påfølgende økt smitterisiko og økt risiko for resistensutvikling. Aktuelle grupper er nærmere beskrevet i innspillskjemaet.

- Frem til neste anbudsperiode er det den beskrevne PLHIV-populasjonen der dagens tilbud ikke dekker deres medisinske behov tilfredsstillende, som vi foreslår får tilgang til metoden.
- I lys av datagrunnlaget for foreslått populasjon, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp for denne metoden for denne populasjonen, for eksempel en redegjørelse av datagrunnlaget og et prisnotat.
- Innspill til metodevarselet: CAB LA + RPV LA kan administreres hver 8. uke. Dette er vist i forlengelsesstudien av ATLAS – ATLAS-2M - hvor CAB LA + RPV LA administrert annenhver måned ble sammenlignet med CAB LA + RPV LA administrert hver måned over 48. Det er forventet at dosering hver 8. uke vil inngå i SPC.
- Relevante utfallsmål er effekt (virussuppresjon), sikkerhet og livskvalitet.
- Markedsføringstillatelse forventes i Q4.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:
Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:
Faglig innspill: Ingen.
Samlet vurdering / prioritering: Dersom legemidlet får MT, støttes Legemiddelverket anbefaling om en forenklet vurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff som langtidsvirkende formulering i kombinasjon med langtidsvirkende formulering av etablert virkestoff. Bør metodevurderes. RHF har finansieringsansvar fra 1.4.2020.

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

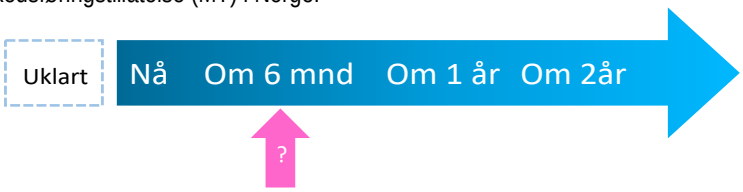
Norwegian Medicines Agency

Kombinasjon av langtidsvirkende kabotegravir og rilpivirin til behandling av HIV infeksjon

Type metode: Legemiddel
Område: Infeksjon
Virkestoffnavn: Kabotegravir (depotinjeksjon) og rilpivirin (depotinjeksjon)
Handelsnavn:
ATC-kode: J05AX (Andre antivirale midler) og J05AG05 (Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer)
MT søker/innehaver: kabotegravir: ViiV Healthcare [1] og Janssen-Cilag International NV [8]
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff (kabotegravir) i kombinasjon med en ny formulering av et eksisterende virkestoff (rilpivirin). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) avslo søknaden for denne metoden i kombinasjon desember 2019 [1].

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden, langtidsvirkende kabotegravir (engelsk: cabotegravir) (CAB), er under utvikling til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV). Metoden tilhører en gruppe HIV behandlinger som heter integrasehemmere [1]. Disse hemmer HIV enzymet integrase og hemmer dermed at DNA formen av virusgenomet integreres inne i genomet til vertcellen. På denne måten hemmes virusreplikasjon og mengde virus i kroppen reduseres. Bruk av anti-HIV midler enkeltvis (monoterapi) er forbundet med økt mulighet å utvikle resistens. Kombinasjonsterapi med samtidig bruk av anti-HIV midler mot ulike steg i virusets livssyklus, reduserer muligheten for resistensutvikling. CAB ventes å få markedsføringstillatelse til bruk i kombinasjon med rilpivirin.

Rilpivirin (RPV) hemmer HIV-enzymet reverstranskriptase (RT). Enzymet RT omdanner virusets RNA genom til DNA, et viktig steg i livssyklusen. Ved å blokkere RT er HIV-viruset forhindret i å replikere og mengde virus i kroppen reduseres. Rilpivirin er tilgjengelig i Norge i dag som tabletter for pasienter fra 12 års alder [8]. Langtidsvirkende RPV har vært undersøkt i kliniske studier sammen med langtidsvirkende CAB [6].

CAB utvikles i to former, tabletter som tas peroralt hver dag, og en langtidsvirkende depotinjeksjon som administreres intramuskulært hver 4. uke [2].
RPV finnes som tabletter som tas peroralt hver dag, og en langtidsvirkende depotinjeksjon som administreres intramuskulært [7].

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-infeksjon er en kronisk, livslang infeksjon forårsaket av human immunodeficiency virus (HIV) eller menneskelig immunsviktvirus. HIV kan smitte ved seksuell kontakt, gjennom blod og fra mor til barn. Symptomer ved primærinfeksjon er ofte feber, betennelse i svelget, lymfeknutesvulst, utslett og muskel- og leddsmerter. Ubehandlet kan HIV-infeksjon gå over i AIDS, der kliniske komplikasjoner er preget av betydelig immunsvikt med alvorlige opportunistiske infeksjoner. Antiviral kombinasjonsterapi har gitt en betydelig nedgang i komorbiditet og mortalitet ved HIV-infeksjoner. [3].

Totalt er det ved utgangen av 2018 diagnostisert 6 468 hiv-positive i Norge (4 382 menn og 2 086 kvinner). Tall fra 2018 beregner at det er anslagsvis 4 500 – 5 000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge [4].

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 reprodusere 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); Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI). Dagens behandlingspraksis innebærer samtidig bruk av tre ulike medikamenter (antiretroviral terapi, ART) daglig. Det finnes også kombinasjonstabletter med tre medikamenter [4].

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert tre norske metodevurderinger om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder ID2019_42; ID2017_113; ID2017_118]

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel [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
Voksne (>18 år) menn og kvinner med HIV infeksjon som ikke har mottatt antiviralbehandling tidligere. (n=628)	CAB og Rilpivirin tabletter hver dag i 4 uker deretter langtidsvirkende CAB og rilpivirin injeksjon 1 gang hver 4 uke	Abacavir, dolutegravir og lamuvidine	Non-inferiority	NCT02938520 EudraCT-2016-001646-25 (FLAIR) Fase 3	Aktiv, ikke rekrutterende Resultater etter 48 uker [6]
Voksne (>18 år) menn og kvinner med HIV infeksjon (n=1049)	CAB LA + RPV LA injisert hver 4 uke (tablettform brukes første 4 uker deretter injeksjon hver 4 uke)	CAB LA + RPV LA injisert hver 8 uke (tablettform brukes første 4 uker)	Non-inferiority	NCT03299049 207966 EudraCT-2017-002946-62 (ATLAS-2M) Fase 3	Aktiv, ikke rekrutterende
Voksne (>18 år) menn og kvinner med HIV infeksjon (n=618)	CAB og Rilpivirin tabletter ihver dag i 4 uker deretter langtidsvirkende CAB og rilpivirin injeksjon 1 gang hver 4 uke	2 NRTIs og en INI, NNRTI, or PI	Non-inferiority	NCT02951052 EudraCT-2016-001647-39 (ATLAS) Fase 3	Aktiv, ikke rekrutterende. Har resultater på www.clinicaltrials.gov
Voksne (>18 år) menn og kvinner med HIV infeksjon (n=115)	CAB LA+RPV LA (tablettform brukes første 4 uker deretter injeksjon hver 4 uke	Ingen	Identifisere best implementerings-praksis	NCT04001803 Fase 3	Aktiv, ikke rekrutterende
Voksne (>18 år) menn og kvinner med HIV infeksjon (n=350)	CAB LA+RPV LA (tablettform brukes første 4 uker deretter injeksjon hver 4 uke)	Standard of care med mulighet å bytte til CAB-LA+RPV LA etter 1 år.	Undersøke om langtidsvirkende behandling er bedre for pasienter som har non-adherence til standard of care	NCT03635788 ACTG A5359 Fase 3	Rekruttering pågår

*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 ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.
- Fullstendig metodevurdering ☐
- Tatt til orientering, ikke aktuell for offentlig finansiering ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Cabotegravir [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert 9 januar 2020]. Tilgjengelig fra https://www.sps.nhs.uk/medicines/cabotegravir/
2. Cabotegravir AIDSinfo [Oppdatert 30 juli 2019] Tilgjengelig fra https://aidsinfo.nih.gov/drugs/513/cabotegravir/0/patient
3. HIVinfeksjon/AIDS – veileder for helsepersonnel. Folkehelseinstituttet. [Oppdatert 6 april 2019]. Tilgjengelig fra https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaids---veileder-for-hel/#om-hivinfeksjon
4. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Den norske legeforening [Oppdatert 15 februar 2019] Tilgjengelig fra https://www.hivfag.no/
5. Cabotegravir in combination with rilpivirine long acting injection for the treatment of HIV-1 infection. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID 17175. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/report/cabotegravir-in-combination-with-rilpivirine-long-acting-injection-for-the-treatment-of-hiv-1-infection/
6. Orkin C et al. (2019). Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 4-7 March 2019 in Seattle, Washington, USA. Abstract no. 140. Tilgjengelig fra http://www.croiconference.org/sessions/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-hiv-maintenance-flair-week-48-results
7. Rilpivirine [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert 09. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/rilpivirine/
8. Edurant SPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_no.pdf

Dato for første publisering	14.02.2020
Siste oppdatering	14.02.2020

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_012
Metodens tittel:	Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Anne-Karin Kolstad
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	HivNorge, pasientorganisasjon
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	anne-karin@hivnorge.no 92266021

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Forslag med innspillsfrist 18.03.2020 Behandles i Bestillerforum RHF 30.03.2020 HivNorge, pasientorganisasjonen for mennesker som lever med hiv i Norge ønsker å gi sitt innspill til et nytt hivlegemiddel som skal behandles i Bestillerforum RHF 30.03.2020. Legemiddelet: Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012) Dette er et produkt som kan bli av avgjørende betydning for enkelte norske hivpasienter. I dag lever om lag 4.300 mennesker med hiv i Norge og majoriteten er velmedisinerte, uten målbart virus og godt med immunforsvar. Dette fordrer imidlertid daglig inntak av 1-3 piller med hivmedisin daglig, på livstid. Men omtrent 50% av disse 4.300 pasientene er i dag over 50

år. Stadig flere hivpasienter vil i tiden fremover få andre livsstilssykdommer grunnet økt levetid og alder og derav har vi stort behov for tilgang til nye medisiner, slik som Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012).
Vi har også en relativ stor andel eldre langtidsoverlevende som fikk hiv før medisinene kom i 1996. Denne gruppen utviklet aids, men overlevde takket være de effektive hivlegemidlene som etter hvert ble tilgjengelige. Mange av disse sliter med fysiske følgeskader som et resultat av å gå mange år uten effektiv behandling og senere på behandling med alvorlige bivirkninger. Enkelte av disse pasientene sliter fortsatt i dag med å oppnå full virussuppresjon og har alvorlig lavt immunforsvar. Særlig gjelder dette pasienter som har svelgeproblemer eller har alvorlig sykdom som følge av lavt immunforsvar. - Denne gruppen vil ha stor nytte av dette nye legemiddelet.
Dette vil også være et nyttig behandlingsalternativ i de tilfeller der tablettbehandling ikke lykkes eller ikke er mulig, og til pasienter som av diskresjonshensyn har problemer med å oppbevare og ta medisiner daglig, for eksempel migranter og flyktninger som bor på mottak i lengre tid.

Vi vurderer at dette nye legemiddelet Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012) kunne bli et godt redskap for å sikre god behandling av følgende grupper;

- Mennesker med psykisk sykdom, som ikke klarer å følge opp daglig inntak av hivlegemidler
- Pasienter med andre alvorlige sykdommer, særskilt sykdommer som bidrar til manglende mulighet til å svelge tabletter eller midlertidig er så syke at de respiratorbehandles. Dette kan gjelde personer der hivdiagnosen stilles så sendt at de har utviklet alvorlige komplikasjoner til hivinfeksonen, og nettopp disse trenger god hivbehandling for å overleve.
- Pasienter som sliter med å ta tabletter daglig og hvor man har satt inn store ressurser for å sikre dette, uten å lykkes optimalt. Suboptimal behandling er uheldig og kan medføre resistensutvikling som igjen reduserer effekten av gjenværende behandlingsalternativer.
- Pasienter som man ikke lykkes med å få til å følge daglig medisinering grunnet stigma og ekstra behov for diskresjon omkring sin hivdiagnose. Særlig personer som på grunn av stigma i egen familie/nettverk vil unngå å oppbevare legemidler hjemme, av frykt for å bli oppdaget som bruker.
- Mindreårige som har vanskeligheter for å svelge piller og/eller få etablert rutine med daglig inntak av medisiner. (Det lever om lag 100 mindreårige med hiv i Norge i dag). Dette er en spesielt sårbar gruppe, og injeksjonsbehandling kan være enklere for disse å tolerere til de blir voksne og mer modne.
- Personer som jevnlig må besøke land der hivpositive nektes adgang, slik at de kan bruke de samme medikamenter oralt til vanlig, men få depotinjeksjoner når de skal besøke land der det kan være risikabelt å ha med hivmedikamenter i bagasjen, som Dubai.

Vi er kjent med at det finnes visse utfordringer med administreringen av dette legemiddelet, men vi mener imidlertid at disse ulempene er overkommelig gjennom god og effektiv oppfølging fra poliklinikkene og infeksjonsmedisinere. I Norge har man god kontroll på status for norske hivpasienter og man er nå i gang med utrullingen av et norsk kvalitetsregister for hivpasienter som vil styrke oppfølgingen ytterligere.

HivNorge oppfordrer til innføring og godkjenning av Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012) til de relativt få som vil ha god effektiv av dette legemiddelet og mener at nettopp dette kan være med å realisere målet om at alle norske hivpasienter skal kunne få rettmessig tilgang til livsviktig hivbehandling.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?
Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)
Beskriv kortfattet: Hivmedisin i form av piller som fungerer godt for majoriteten av pasientene. Dette nye produktet som er under vurdering (sprøyter) vil være avgjørende for en mindre andel pasienter som ikke av ulike grunner håndterer inntak av medisiner oralt og derav kan ha alvorlig svikt i immunforsvaret og høye virustall og på sikt utvikle aids og tidlig død.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)
Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Pasienter som har behov for denne nye metoden har ingen alternativer. De alternativer som finnes er forsøkt over lengre tid, uten hell. Med denne nye metoden vil de få kontroll over sykdommen og unngå å overføre hivsmitte til andre og unngå utvikling av aids og alvorlig sykdom. • Mennesker med psykisk sykdom, som ikke klarer å følge opp daglig inntak av hivlegemidler • Pasienter med andre alvorlige sykdommer, særskilt sykdommer som bidrar til manglende mulighet til å svelge tabletter eller midlertidig er så syke at de respiratorbehandles. Dette kan gjelde personer der hivdiagnosen stilles så sendt

at de har utviklet alvorlige komplikasjoner til hivinfeksjonen, og nettopp disse trenger god hivbehandling for å overleve.

- Pasienter som sliter med å ta tabletter daglig og hvor man har satt inn store ressurser for å sikre dette, uten å lykkes optimalt. Suboptimal behandling er uheldig og kan medføre resistensutvikling som igjen reduserer effekten av gjenværende behandlingsalternativer.
- Pasienter som man ikke lykkes med å få til å følge daglig medisinering grunnet stigma og ekstra behov for diskresjon omkring sin hivdiagnose. Særlig personer som på grunn av stigma i egen familie/nettverk vil unngå å oppbevare legemidler hjemme, av frykt for å bli oppdaget som bruker.
- Mindreårige som har vanskeligheter for å svelge piller og/eller få etablert rutine med daglig inntak av medisiner. (Det lever om lag 100 mindreårige med hiv i Norge i dag). Dette er en spesielt sårbar gruppe, og injeksjonsbehandling kan være enklere for disse å tolerere til de blir voksne og mer modne.
- Personer som jevnlig må besøke land der hivpositive nektes adgang, slik at de kan bruke de samme medikamenter oralt til vanlig, men få depotinjeksjoner når de skal besøke land der det kan være risikabelt å ha med hivmedikamenter i bagasjen, som Dubai.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking
Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

HivNorge

Forslag med innspillsfrist 18.03.2020
Behandles i Bestillerforum RHF 30.03.2020

HivNorge, pasientorganisasjonen for mennesker som lever med hiv i Norge ønsker å gi sitt innspill til et nytt hivlegemiddel som skal behandles i Bestillerforum RHF 30.03.2020.
Legemiddelet: Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012)

Dette er et produkt som kan bli av avgjørende betydning for enkelte norske hivpasienter.
I dag lever om lag 4.300 mennesker med hiv i Norge og majoriteten er velmedisinerte, uten målbart virus og godt med immunforsvar. Dette fordrer imidlertid daglig inntak av 1-3 piller med hivmedisin daglig, på livstid. Men omtrent 50% av disse 4.300 pasientene er i dag over 50 år. Stadig flere hivpasienter vil i tiden fremover få andre livsstilssykdommer grunnet økt levetid og alder og derav har vi stort behov for tilgang til nye medisiner, slik som Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012).

Vi har også en relativ stor andel eldre langtidsoverlevende som fikk hiv før medisinene kom i 1996. Denne gruppen utviklet aids, men overlevde takket være de effektive hivlegemidlene som etter hvert ble tilgjengelige. Mange av disse sliter med fysiske følgeskader som et resultat av å gå mange år uten effektiv behandling og senere på behandling med alvorlige bivirkninger. Enkelte av disse pasientene sliter fortsatt i dag med å oppnå full virussuppresjon og har alvorlig lavt immunforsvar. Særlig gjelder dette pasienter som har svelgeproblemer eller har alvorlig sykdom som følge av lavt immunforsvar. - Denne gruppen vil ha stor nytte av dette nye legemiddelet.

Dette vil også være et nyttig behandlingsalternativ i de tilfeller der tablettbehandling ikke lykkes eller ikke er mulig, og til pasienter som av diskresjonshensyn har problemer med å oppbevare og ta medisiner daglig, for eksempel migranter og flyktninger som bor på mottak i lengre tid.

<u>Vi vurderer at dette nye legemiddelet Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012) kunne bli et godt redskap for å sikre god behandling av følgende grupper;</u>

- Mennesker med psykisk sykdom, som ikke klarer å følge opp daglig inntak av hivlegemidler
- Pasienter med andre alvorlige sykdommer, særskilt sykdommer som bidrar til manglende mulighet til å svelge tabletter eller midlertidig er så syke at de respiratorbehandles. Dette kan gjelde personer der hivdiagnosen stilles så sendt at de har utviklet alvorlige komplikasjoner til hivinfeksonen, og nettopp disse trenger god hivbehandling for å overleve.
- Pasienter som sliter med å ta tabletter daglig og hvor man har satt inn store ressurser for å sikre dette, uten å lykkes optimalt. Suboptimal behandling er uheldig og kan medføre resistensutvikling som igjen reduserer effekten av gjenværende behandlingsalternativer.
- Pasienter som man ikke lykkes med å få til å følge daglig medisinering grunnet stigma og ekstra behov for diskresjon omkring sin hivdiagnose. Særlig personer som på grunn av stigma i egen familie/nettverk vil unngå å oppbevare legemidler hjemme, av frykt for å bli oppdaget som bruker.
- Mindreårige som har vanskeligheter for å svelge piller og/eller få etablert rutine med daglig inntak av medisiner. (Det lever om lag 100 mindreårige med hiv i Norge i dag). Dette er en spesielt sårbar gruppe, og injeksjonsbehandling kan være enklere for disse å tolerere til de blir voksne og mer modne.

Postboks 4615, Sofienberg, 0506 Oslo. - Tlf: 21 31 45 80 - Org nr 971 492 732 post@hivnorge.no www.hivnorge.no

- Personer som jevnlig må besøke land der hivpositive nektes adgang, slik at de kan bruke de samme medikamenter oralt til vanlig, men få depotinjeksjoner når de skal besøke land der det kan være risikabelt å ha med hivmedikamenter i bagasjen, som Dubai.

Vi er kjent med at det finnes visse utfordringer med administreringen av dette legemiddelet, men vi mener imidlertid at disse ulempene er overkommelig gjennom god og effektiv oppfølging fra poliklinikkene og infeksjonsmedisinere. I Norge har man god kontroll på status for norske hivpasienter og man er nå i gang med utrullingen av et norsk kvalitetsregister for hivpasienter som vil styrke oppfølgingen ytterligere.

HivNorge oppfordrer til innføring og godkjenning av Cabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. (ID2020_012) til de relativt få som vil ha god effektiv av dette legemiddelet og mener at nettopp dette kan være med å realisere målet om at alle norske hivpasienter skal kunne få rettmessig tilgang til livsviktig hivbehandling.

HivNorge, generalsekretær Anne-Karin Kolstad, anne-karin@hivnorge.no 922 66 021
Oslo, 27.02.2020

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_012
Metodens tittel:	Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av hiv

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	GSK/ViiV Healthcare (Org.nr. 930 606 308)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Leverandør
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Marianne Klausen (marianne.x.klausen@gsk.com)

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

Langtidsvirkende kabotegravir i kombinasjon med rilpivirin (CAB LA + RPV LA) er utviklet for å forenkle behandlingsregimet, forbedre etterlevelse og øke livskvaliteten til personer som lever med hiv (PLHIV). CAB LA + RPV LA har vist tilsvarende effekt- og sikkerhetsprofil som orale antivirale tre-komponent behandlingsregimer (non-inferiority studier). I oppstartsfasen (4 uker) vil kabotegravir og rilpivirin administreres i form av tabletter for å sikre at virkestoffene tolereres før administrasjon av langtidsvirkende injeksjoner.

Metoden er per i dag den eneste langtidsvirkende ikke-orale behandling av hivinfeksjon. Den passer i utgangspunktet for alle PLHIV ved at de slipper daglig tablettbehandling, og med det daglig påminnelse og synlig tegn på hivinfeksjon. Metoden kan imidlertid være spesielt verdifull for PLHIV hvor daglig tablettbehandling over tid innebærer store utfordringer, noe som potensielt kan medføre suboptimal behandling og påfølgende økt smitterisiko og økt risiko for resistensutvikling.

Frem til neste anbudsperiode er det den sistnevnte PLHIV-populasjonen vi foreslår får tilgang til metoden, da dagens tilbud ikke dekker deres medisinske behov tilfredsstillende. For denne populasjonen finnes det ikke sammenlignende studier med CAB LA + RPV LA og relevant komparator, dvs. PLHIV som av ulike årsaker har utfordringer med å ta tabletter daglig over tid.

I lys av datagrunnlaget for foreslått populasjon, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum

legger opp til et forenklet løp for denne metoden for denne populasjonen, for eksempel en redegjørelse av datagrunnlaget og et prisnotat.

Innspill til metodevarsel:
I metodevarselet angis administrering av CAB LA + RPV LA intramuskulært hver 4. uke. Hver av komponentene har en halveringstid på ≥40 dager slik at CAB LA + RPV LA kan administreres *hver 8. uke*. Dette er vist i forlengelsestudien av ATLAS – ATLAS-2M - hvor CAB LA + RPV LA administrert annenhver måned ble sammenlignet med CAB LA + RPV LA administrert hver måned over 48 uker hos virussuprimmerte og behandlingserfarne pasienter med hiv. Det er forventet at dosering hver 8. uke vil inngå i SPC.

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

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

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

Langtidsvirkende kabotegravir og rilpivirin (CAB LA + RPV LA) er i utgangspunktet et langtidsvirkende behandlingsalternativ for alle PLHIV som er virussupprimerte på standard tre-komponentbehandling. Imidlertid er det for øyeblikket et pågående hiv-anbud som er forventet å vare i minst to år (til og med 30. november 2021, potensielt til og med november 2022).

I den perioden det pågående anbud varer ser vi for oss at CAB LA + RPV LA vil være aktuell for PLHIV som ikke får sine behov dekket i nåværende anbud:

- PLHIV som av ulike årsaker har utfordringer med å ta tabletter daglig (for eksempel pga psykiatisk sykdom, rusproblematikk, eldre). CAB LA + RPV LA vil da være et alternativ hos nevnte PLHIV hvor man kan sikre at injeksjonen kan gis hver 8. uke.
- PLHIV som opplever stigma i familien, nærmiljøet eller ved reise og som trenger et diskret behandlingstilbud som sikrer etterlevelse av behandling
- PLHIV som har sykdom i munn/hals/svelg/mage som gjør at svelging eller oralt inntak av antivirale legemidler er problematisk
- PLHIV hvor oralt inntak av antivirale midler medfører legemiddel–legemiddel eller legemiddel-mat interaksjoner

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

Det finnes per i dag ikke et behandlingsalternativ som tilbyr verken langtidsvirkende eller ikke-oral behandling av hiv.

Behandlingsalternativet til denne metoden er daglig tablettbehandling (standardbehandling). For overnevnte pasientgruppe (se spørsmål 5) er imidlertid dagens standardbehandling suboptimal for å sikre god etterlevelse og/eller god livskvalitet.

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

PLHIV kan med denne metoden unngå daglig tablettbehandling som for noen kan være en daglig påminnelse og et synlig tegn på hivinfeksjon. I tillegg vil metoden være et bedre alternativ enn daglig tablettbehandling for pasientgruppene nevnt under spørsmål 5.

Vedrørende endepunkter/resultater vil det som for annen hiv-behandling vil det være naturlig å måle effekt (virussupressjon) og sikkerhet. I tillegg vil det være særlig aktuelt å evaluere livskvalitet.

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

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

N/A

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

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

Nei, forventer markedsføringstillatelse i Q4 2020.

10. Andre kommentarer

I lys av datagrunnlaget for foreslått populasjon, at populasjonen forventes å være svært begrenset i omfang og i fravær av gode behandlingsalternativer, ber vi om at Bestillerforum legger opp til et forenklet løp for denne metoden for denne populasjonen, for eksempel en redegjørelse av datagrunnlaget og et prisnotat.
Dersom det er behov for å sikre at det kun er aktuelle pasienter nevnt under spørsmål 5 (pasienter med et medisinsk behov som ikke dekkes av gjeldende anbud) som bruker CAB LA + RPV LA frem til nytt anbud er gjeldende, kan bruken monitoreres gjennom «Norsk Kvalitetsregister for hiv».

GSK opererer på vegne av Janssen i denne saken: CAB LA + RPV LA består av to produkter, hvor ViiV (GSK) har markedsføringstillatelse for CAB LA, mens Janssen har markedsføringstillatelsen for RPV LA. Disse skal kun brukes sammen, men består av to ulike pakninger.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Som produsent har GSK økonomiske interesser i saken. Vi har imidlertid alternative produkter (tablettbehandling) på det norske markedet.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_012

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

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff som langtidsvirkende formulering i kombinasjon med langtidsvirkende formulering av etablert virkestoff. Bør metodevurderes

Saksnummer 061-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_013 Satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥ 12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering i EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- NMO/ NMOSD er en sjelden, autoimmun inflammatorisk sykdom. Multippel sklerose er en av flere differensialdiagnoser.
- Ukjent prevalens i Norge, men en dansk studie fant en prevalens på 4,4/100 000. Gjennomsnittlig debutalder er 39 år.
- Ved diagnose er anbefalt førstelinjebehandling ifølge europeiske retningslinjer prednisolon og azatioprin peroralt eller intravenøs infusjon med rituximab. Ved manglende respons kan annen immunsuppressiv behandling forsøkes.
- Det er identifisert to fase III-studier.
- Satralizumab administreres subkutant.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Faglig innspill: Det er klart behov for flere behandlingsalternativer mot NMOSD. Det foreligger i dag begrensede behandlingsmuligheter og dokumentasjon på behandling av NMOSD. Satralizumab er et av de få medikamentene der det er gjennomført randomiserte kontrollerte studier på behandlingseffekt mot den aktuelle sykdommen. Det er gjennomført fase III klinisk kontrollerte studier i forhold til NMOSD på Eculizumab (Soliris), Inebilizumab og Satralizumab. Utover disse medikamentene foreligger det case-serier som tyder på positiv effekt av behandling «off-label» med imurel, cell-cept og rituixmab. Relevant informasjon: NMOSD er en sjelden, men svært alvorlig autoimmun sykdom i sentralnervesystemet. Attakkene er invalidiserende. Sykdommen responderer ikke på medikamenter man bruker mot multippel sklerose (MS). Off-labelbehandling med rituixmab, cell-cept etc er effektiv hos mange pasienter, men det er stort behov for flere preparater og behandlingsmuligheter.
Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen
Helse Sør-Øst RHF: Innspill: Ingen
Helse Midt Norge RHF: Faglig innspill: Ingen.
Samlet vurdering/ prioritering: Nytt virkestoff. Orphan drug. Legemiddelverkets anbefaling om forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.
Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.4.2020

folkehelseinstituttet

MedNytt

Statens legemiddelverk

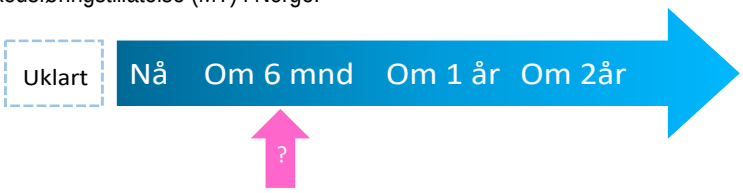
Norwegian Medicines Agency

Satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi; Øye
Virkestoffnavn: Satralizumab
Handelsnavn: -
ATC-kode: L04AA (Selective immunosuppressants)
MT søker/innehaver: Roche (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, 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

Akvaporin-4 (AQP4) er vannkanalproteiner som bla. finnes i cellemembranen på astrocytter i sentralnervesystemet (CNS). AQP4 funksjonen er kritisk for overlevelsen av nerveceller. Neuromyelitis optica (NMO)/ Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) er assosiert med antistoffer mot AQP4 i ca. 80 % av tilfellene. Ved NMOSD fører antistoffer mot AQP4 til angrep på cellemembranene og aktivering av inflammasjon.
Satralizumab er et monoklonalt antistoff som binder til IL-6 reseptorer, dette forhindrer at immunsystemet responderer og reduserer inflammasjon.
Det antas at satralizumab vil brukes som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med NMOSD.
Satralizumab administreres subkutant (1, 2, 3, 4).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

NMO/ NMOSD er en sjelden autoimmun inflammatorisk sykdom i CNS, som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse (nevritt) og/eller betennelse i ryggmargen (myelitt). Det er en demyeliniserende sykdom hvor sykdomsspesifikk anti-akvaporin-4-antistoff medierer patogenesen. Multippel sklerose er en av flere differensialdiagnoser. Vanlige symptomer ved optikusnevritt er synstap og retrobulbære smerter som forverres ved øyebevegelser. Pasienter med myelitt kan ha para- eller tetraparese, sensibilitetstap under et bestemt ryggmargsnivå samt, blæredysfunksjon.
Det er ikke gjort studier på prevalens av neuromyelitis optica i Norge, men i en dansk studie fant man en prevalens på 4,4/100 000. Gjennomsnittlig debutalder er 39 år (4, 5, 6).

Dagens behandling

Ved diagnose er anbefalt førstelinjebehandling (forebyggende) ifølge europeiske retningslinjer prednisolon og azatioprin peroralt eller intravenøs infusjon med rituximab. Ved manglende respons på førstelinjebehandling kan annen immunsuppressiv behandling forsøkes. Hvis pasienten har vært anfallsfri i flere år og ikke lenger har påvisbare akvaporin-4-antistoffer, kan man forsøksvis gradvis seponere den immunsuppressive behandlingen (5).

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 (3, 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 med NMO/NMOSD (N=95)	Satralizumab monoterapi	Placebo	Tid til første tilbakefall	NCT02073279 (BN40900) Blindet RCT i fase III	Primært datakutt Oktober 2018
Voksne og ungdom ≥12 år med NMO/NMOSD (N=83)	Satralizumab i kombinasjon med baseline-behandling (azathioprine, mycophenolate mofetil eller orale kortikosteroider)	Placebo i kombinasjon med baseline-behandling (azathioprine, mycophenolate mofetil eller orale kortikosteroider)	Tid til første tilbakefall	NCT02028884 (BN40898) Blindet RCT i fase III	Primært datakutt Juni 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp (*eksempeltekst må tilpasses det enkelte varsel)*
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil *(eksempeltekst må tilpasses det enkelte varsel)*
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1: *Satralizumab · Neuromyelitis optica (NMO) - monotherapy or add-on to immunosuppressive therapy.* (29. november 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 20. desember 2019, fra https://www.sps.nhs.uk/medicines/satralizumab/

2: Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders [ID1319]

3: Assessments REA (2016 – 2020): PTJA13 Satralizumab indicated for the treatment of adult and adolescent patients (≥12 yrs) with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) [nettdokument]. European Network for Health Technology Assessment [lest 02. januar 2020] Tilgjengelig fra: https://eunethta.eu/rapid-reas/

4: UpToDate. Neuromyelitis optica spectrum disorders. https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders?search=NMOSD&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1

Neuromyelitis optica. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133: 2057-61. https://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/neuromyelitis-optica

6: Kim S et al, Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Jul; 10(7): 265–289. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476332/

7: Assessments REA (2016 – 2020): PTJA13 Satralizumab indicated for the treatment of adult and adolescent patients (≥12 yrs) with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) [nettdokument]. European Network for Health Technology Assessment [lest 02. januar 2020] Tilgjengelig fra: https://eunethta.eu/rapid-reas/

Dato for første publisering	14.02.2020
Siste oppdatering	14.02.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_013

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff til sjelden sykdom.

Saksnummer 062-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_014 Givosiran til behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Nytt virkestoff. Genterapi. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har fått MT i USA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Givosiran er laget av det genetiske materiale siRNA (small interfering RNA), som er designet for å interferere med produksjon av et enzym som er involvert tidlig i produksjonen av hem. Ved å blokkere dette tidlige trinnet av hemproduksjon hos pasienter med AIP, vil dette legemidlet hindre de neste trinnene som produserer substanser som akkumulerer i kroppen og forårsaker symptomer ved AIP.
- De fleste med en genfeil som kan gi AIP forblir friske hele livet, mens en liten gruppe får symptomatisk sykdom (10-20%).
- Registrert rundt 360 personer med AIP i Norge, men tilstanden er trolig underdiagnostisert da ikke alle får symptomer.
- Administreres som injeksjon.
- Foreligger en fase III studie som er estimert avsluttet september 2021.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:
Helse Vest RHF:
Innspill: Faglig innspill om at legemiddelet i kliniske studier vist svært god effekt hos en pasientgruppe med få behandlingsalternativ. Klinisk behov for metoden da det er en behandling som kan fylle et udekket behov.
Metodevurdering av denne behandlingen bør prioriteres fordi det det finnes en liten gruppe pasienter med akutt porfyrisykdom med høy sykdomsaktivitet der det ikke finnes annen behandling med tilstrekkelig effekt, utover levertransplantasjon.
Denne gruppen pasienter med alvorlig akutt porfyrisykdom har kroniske/residiverende alvorlige anfall som krever hyppige behandlinger ved sykehus. Disse pasientene har sterke kroniske smerter og andre symptomer som i stor grad går utover deres livskvalitet og funksjonsevne. Med mindre et nytt behandlingsalternativ blir tilgjengelig for denne gruppen pasienter er per i dag eneste effektive behandlingsalternativ levertransplantasjon.
Det er publisert foreløpige resultater fra fase 3 studie (Envision 3).

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:
Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:
Innspill: Ingen

Samlet vurdering/prioritering: Nytt virkestoff. Orphan drug. Genterapi. Legemiddelverkets anbefaling om kostnad-nytte analyse støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill.
Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff ved sjelden sykdom, hurtig metodevurdering anbefales. RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.2.2020.

Metodevarsel LM nr 127 2019
Oppdatert versjon 14.02.2020

folkehelseinstituttet
MedNytt

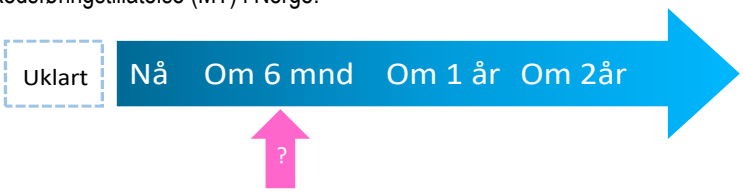
Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

Givosiran til behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP)

Type metode: Legemiddel; genterapi
Område: Endokrinologi; Mage og tarm
Virkestoffnavn: givosiran
Handelsnavn:
ATC-kode: A16AX
MT søker/innehaver: Alnylam Pharmaceuticals (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 har fått MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Givosiran er laget av det genetiske materiale siRNA (small interfering RNA), som er designet for å interferere med produksjon av et enzym som er involvert tidlig i produksjonen av hem. Ved å blokkere dette tidlige trinnet av hemproduksjon hos pasienter med akutt intermitterende porfyri (AIP), vil dette legemidlet hindre de neste trinnene som produserer substanser som akkumulerer i kroppen og forårsaker symptomer ved AIP.

Dette legemidlet administreres som injeksjon (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt intermitterende porfyri (AIP) er en sjelden og arvelig metabolsk sykdom som fører til opphopning av aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PGB) i kroppen. Alle symptomene ved AIP kan forklares av en nerveaffeksjon. Hva som direkte forårsaker nerveskaden er ukjent, det kan være direkte påvirkning av ALA og PBG på nervecellene eller signaloverføringen, det kan være skader ved frie radikaler som genereres av ALA eller det kan være nedsatt heme-syntese i nervecellene.

De fleste med en genfeil som kan gi AIP forblir friske hele livet, mens en liten gruppe får symptomatisk sykdom (10-20 %). Ved utløst sykdom er det mest vanlig å oppleve ett til tre kraftige anfall i løpet av livet, og ellers er man frisk utenom anfallene. Noen få opplever gjentatte anfall og mer kroniske plager. Symptomer på et akutt anfall er bl.a. sterke magesmerter, smerter i rygg og armer, psykiske symptomer og krampeanfall, samt muskelsvakhet, lammelser og elektrolyttforstyrrelser. Alvorlige anfall krever sykehusinnleggelse og kan gi svært alvorlige komplikasjoner. Langtidskomplikasjoner kan være redusert nyrefunksjon og primær leverkreft.

Det er registrert rundt 360 personer med akutt intermitterende porfyri i Norge, men tilstanden er trolig underdiagnostisert da ikke alle får symptomer. Tilstanden forekommer hyppigere i Nordland og på Sørlandet. For øvrig finnes spredte tilfeller over hele landet (3,4).

Dagens behandling

Behandling av akutt porfyri består av forebyggende behandling (i form av å unngå utløsende faktorer), behandling av forstyrrelsene i hem-biosyntesen og symptomatisk behandling av smerter og andre symptomer. For å kuppere et begynnende anfall anbefales det at pasienten jevnlig inntar en økt mengde sukker. Ved alvorlige anfall er sykehusinnleggelse indisert og pasientene får glukose intravenøst. Ved dårlig respons, forverring eller nevrologiske utfall brukes heme-arginat (Normosang)

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.

for å nedjustere den overbelastede hem-biosyntesen. I tillegg gis symptomatisk behandling i form av blant annet smertelindring og antiemetika (4).

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 (1,5).

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**
Diagnostisert med akutt porfyri, alder ≥ 12 (n=94)	Subkutan injeksjon med givosiran	Steril saltvanns-oppløsning (0,9 % NaCl)	Antall poryfyri-anfall ila 6 måneder hos pasienter med AIP	ENVISION, NCT03338816 Fase III, randomisert og kvadruppel maskert	Estimert avsluttet september 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt virkestoff
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Regulert som genterapi iht. bioteknologiloven

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. SPS, hentet 22.11.2019 fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/givosiran/
2. EMA, hentet 22.11.2019 fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161731
3. Helse Norge, hentet 22.11.2019 fra: https://helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/akutt-intermitterende-porfyri-(aip)
4. https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-napos/akutt-intermitterende-porfyri-aip-for-leger#behandling
5. *Givosiran for acute hepatic porphyria (AHP).* (2018). (Evidence Briefing NIHRIO ID 14974). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 13.12.2019
Siste oppdatering 14.02.2020

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 ID2020_014

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
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff ved sjelden sykdom, hurtig metodevurdering anbefales

Saksnummer: 063A-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm og Atle Fretheim
Dato:	16.03.2020

Avklaring - ID2019_101 Ozanimod til behandling av RRMS

Hva saken omhandler i korte trekk

Premissene for FHIs metodevurdering for ozanimod er noe annerledes enn opprinnelig antatt, og derfor ønsker vi en avklaring fra Nye Metoder/Bestillerforum om hvordan vi skal gå videre med dette arbeidet.

Bakgrunn for saken

Vi viser til oppdraget fra Bestillerforum RHF 18.11.2019: «En tilleggsvurdering som eget oppdrag som tar utgangspunkt i den foreliggende fullstendige metodevurderingen ved relapserende remitterende multippel sklerose (ID2018_004) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).»

Informasjon til Bestillerforum RHF

Vår plan var å kunne gjennomføre en rask fullstendig metodevurdering av ozanimod for RRMS ved å legge data fra ozanimod-studier inn i nettverksmodellen for beregning av legemiddeleffekter, som vi utarbeidet for den større RRMS-rapporten fra høsten 2019. Det viser seg nå at det er noen kompliserende faktorer, og vi ønsker å orientere Bestillerforum om disse før vi går videre med arbeidet:

a) I nettverksmodellen inngår alle studier av legemidlene som inngikk i RRMS-rapporten. Det betyr at det å legge inn én ny studie i nettverket, innvirker på estimater for alle legemidlene. I praksis betyr dette at ved å legge inn ozanimod-studier, kan de tidligere publiserte effektestimatene for de andre RRMS-legemidlene, endre seg.
b) Dersom vi legger inn nye studier for ozanimod bør vi også finne, vurdere og legge inn studier for de andre legemidlene i modellen.
c) Hvis vi først skal kjøre analysene i nettverket på nytt, bør vi antakelig også beregne effekter i form av hasard ratio (som tar hensyn til hvor lang tid det tar til en pasient opplever et utfall, ikke bare *om* pasienten når et utfall), ikke bare relativ risiko.

Vi ønsker en avklaring fra Bestillerforum om hvordan vi bør gå videre med dette arbeidet.

Sak 063B-20

Notat

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

Kopi: Hanne Husom Haukeland, medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF, sekretariatet for Bestillerforum RHF
Fagdirektørsekretariatet v/ Randi Spørck

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 27.02.2020

BESTILLING AV OZANIMOD REF ID2019_101

Forslag

Sykehusinnkjøp ber om at vurdering av ozanimod ID 2019_101 til behandling av RRMS endres fra løp c) - kostnad-nytte vurdering til løp a) - konkurranseutsetting.

Bakgrunn

Bestillerforum bestilte 18.11.2019 følgende metodevurdering av ozanimod (ID 2019_101): *en tilleggsvurdering som eget oppdrag som tar utgangspunkt i den foreliggende fullstendige metodevurderingen ved relapserende remitterende multippel sklerose (ID2018_004) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).* Sykehusinnkjøp har i kontakt med FHI forstått at en ferdigstillelse ligger et stykke frem i tid dersom ozanimod skal inkluderes i den eksisterende metodevurderingen.

Faglig likeverdighet mellom legemidler som modulerer S1P - reseptorer

Sykehusinnkjøp har hatt møte med MS-spesialistgruppe 7. januar 2020 hvor de vurderte faglig likeverdighet mellom fingolimod og ozanimod. Ifølge gruppen er disse to legemidlene faglig likeverdige. Det ble derfor nå utlyst en anbudskonkurranse (2005a MS) mellom legemidlene. Spesialistene anbefalte at konkurransen også legger opp til at pasienter som allerede står på behandling kan byttes over til anbudsvinner.

Metodevurderingsløp

Sykehusinnkjøp ønsker konkurranse mellom ozanimod og fingolimod så snart legemidlene har godkjenning i Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp foreslår derfor, på bakgrunn av innspill fra MS-spesialistgruppe, at den eksisterende fullstendige metodevurderingen på MS legges til grunn i vurdering av ozanimod gjennom metodevurderingsløp a) - konkurranseutsetting.

På bakgrunn av den nylig gjennomførte fullstendige metodevurderingen fra FHI er det kjent til hvilken pris fingolimod vil være kostnadseffektiv. Da spesialistgruppen nå har vurdert at fingolimod og ozanimod er tilstrekkelig like med hensyn på effekt og sikkerhet til at de er faglig likeverdige, kan eksisterende metodevurdering legges til grunn i vurdering av kostnadseffektivitet også for ozanimod.

Saksnummer: 064A-20

Kartlegging for Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm, Arna Desser, Christopher Rose, Elisabet Hafstad, Severin Zinöcker og Ulrikke Højslev Lund
Dato:	20.03.2020

Innhold

Hva saken omhandler i korte trekk 2
Bakgrunn for saken 2
Informasjon til Bestillerforum RHF 2
Generelt om populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål og studiedesign 2
1. Nylig diagnostiserte pasienter egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT) 3
2. Nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM) 4
3. Relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) 5
Tilleggsbestillinger fra Bestillerforum RHF 27.01.2020 6
Oppsummering og konklusjon 7
Vedlegg 1 9
Vanlige forkortelser 9
Vedlegg 2 10
Legemiddelregimer anbefalt i norske retningslinjer 10
Vedlegg 3 11
NDMM ASCT – systematiske oversikter 11
NDMM ASCT – kliniske studier 17
Vedlegg 4 19
NTE NDMM – systematiske oversikter 19
NTE NDMM – kliniske studier 26
Vedlegg 5 28
RRMM – systematiske oversikter 28
RRMM – kliniske studier 41
Vedlegg 6 45
Referanser 45

Kartlegging ID2019_072 Behandling av benmargskreft (myelomatose)

Hva saken omhandler i korte trekk

Kartlegging av dokumentasjon for tre ulike populasjonsgrupper av myelomatose:

1) nylig diagnostisert myelomatose egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT)
2) nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM)
3) relapserende, remitterende myelomatose (RRMM)

Bakgrunn for saken

Etter møte i Bestillerforum RHF 27.5.2019 fikk FHI oppdrag om å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av behandlinger for benmargskreft. Ettersom bestillingen manglet en tydelig beskrivelse av ønsket populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål (PICO), som er grunnlaget for enhver metodevurdering, sendte FHI et notat til Bestillerforum RHF for å få avklaring på dette. I møte 16.12.2019 i Bestillerforum RHF ble det bestemt følgende: «*Folkehelseinstituttet lager en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.*»

Informasjon til Bestillerforum RHF

Generelt om populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål og studiedesign

Vi har søkt etter oppsummert forskning i Epistemonikos (database med ca 310 000 systematiske oversikter innenfor medisin og helsefag), og supplert med søk etter kliniske studier i MEDLINE og Embase publisert fra 2017 (til 2020). I søket etter kliniske studier har vi kun inkludert randomiserte, kontrollerte studier med progresjonsfri overlevelse (progression-free survival) og/eller total overlevelse (overall survival) som utfallsmål.

Vi har tatt utgangspunkt i de tre populasjonsforslagene fra henholdsvis kliniske eksperter, Statens Legemiddelverk, og Sykehusinnkjøp. Alle publikasjoner har blitt kategorisert etter populasjonstype. Publikasjoner som ikke har oppgitt noen av de tre populasjonsforslagene vises ikke i denne rapporten.

Det er ikke klart hvor stor andel myelomatosepasienter som befinner seg i hver av de oppgitte gruppene. Median alder ved diagnosetidspunkt er 71 år (1), og kun de yngste pasientene, det vil si pasienter under 65-70 år er egnet for stamcelletransplantasjon i henhold til norske retningslinjer og anbefalinger (2;3). I 2018 var det totalt 2374 personer med myalomatose i Norge (1). Av disse hadde nesten 16 % hatt diagnosen i under ett år, ca 40 % hadde hatt diagnosen i over 5 år og ca 15 % hadde hatt diagnosen i over 10 år (1). Sett i sammenheng med de foreslåtte populasjonsgruppene vil dette si at det er færrest pasienter nylig diagnostisert med myelomatose som er egnet for stamcelletransplantasjon og flere pasienter med nylig diagnostisert myelomatose som ikke er egnet for stamcelletransplantasjon. Ettersom myelomatose er en sykdom som (foreløpig) ikke kan kureres, vil de fleste pasientene på et eller annet tidspunkt oppleve tilbakefall (relapser) som følge av at sykdommen «returnerer» etter behandling eller at behandlingen ikke har effekt (refraktær) (4). Sett i sammenheng med de foreslåtte populasjonsgruppene vil dette si at det sannsynligvis er flest pasienter som inngår i gruppen med relapserende, remitterende myelomatose.

Legemidlene vi har tatt utgangspunkt i er hentet fra listen i forslaget fra 27.05.2019, samt fra protokoll etter møte i Bestillerforum RHF av 27.01.2020; henholdsvis bortezomib (V),

lenalidomid (R), thalidomid (T), daratumumab (D), pomalidomid (P), elotuzumab (E), panobinostat (F), carfilzomib (K) og ixazomib (I), samt isatuximab (Is). Oversikt over legemiddelregimer/-kombinasjoner som per i dag inngår i norske behandlingsretningslinjer for myelomatose finnes i *Vedlegg 2 (3)*. I de systematiske oversiktene og kliniske studiene er det også identifisert flere andre legemiddelkombinasjoner som ikke inngår i de norske retningslinjene, og som inkluderer andre legemidler enn legemidlene som ble oppgitt i forslaget av 27.05.2019, samt 27.01.2020.

1. Nylig diagnostiserte pasienter egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT)

Vi identifiserte 6 systematiske oversikter (Vedlegg 3: *NDMM ASCT – systematiske oversikter*) (5-10) og 7 kliniske studier beskrevet i 7 artikler (Vedlegg 3: *NDMM ASCT – kliniske studier*) (11-17). Legemidler som inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre) er bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab og ixazomib.

Tabell 1: Oppsummeringstabell NDMM ASCT

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†									
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is
Systematiske oversiktsartikler												
Al-Ani et al (5)	2017	14		x								
McCarthy et al (6)	2017	3		x								
Sekine et al (7)	2018	10 (studier)	x	x	x							
Dhakal et al (8)	2018	4	x	x								
Su et al (9)	2019	4	x	x								
Zhang et al (10)	2020	10	x	x	x							
Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)												
CASSIOPEIA (11)	-	1	x		x	x						
GMMG-MM5 (12)	-	1	x	x								
VCAT (13)	-	1	x		x							
BMT CTN 0702 (14)	-	1	x	x								
CALGB 100104 (15)	-	1		x								
PETHEMA/GEM2012 (16)	-	1	x		x							
TOURMALINE-MM3 (17)	-	1					x					

V: bortezomib (Velcade), **R**: lenalidomid (Revlimid), **T**: thalidomid, **D**: daratumumab (Darzalex), **I**: ixazomib, **K**: carfilzomib (Kyprolis), **P**: pomalidomid, **F**: panobinostat (Farydak), **E**: elotuzumab (Empliciti), **Is**: isatuximab
* Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020
† Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosfamid, pembrolizumab, etc)

Betraktninger mhp NDMM ASCT

1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra de kliniske ekspertene, da de mener at denne pasientgruppen er den de mangler mest informasjon om vedrørende behandling.
2) Ifølge Nye Metoders nettsider ble det i 2019 bestilt en hurtigmetodevurdering (behandlingskombinasjon: DVTd: ID2019_078) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (18). Oppdraget har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
3) Pasientgruppen er forholdsvis ung, da autolog stamcelletransplantasjon generelt sett kun er aktuelt som behandling for pasienter under 65-70 år (2;3).

4) Legemiddelkombinasjonene/-regimene inkluderer induksjon, transplantasjon, konsolidering-, og vedlikeholdsbehandling. Alle disse behandlingsfasene kan inneholde flere ulike legemiddelkombinasjoner og -doser i ulikt antall behandlingssykluser. Vi må sannsynligvis regne hele legemiddelregimet (hvert ulikt legemiddel, hver ulik dosering, og ulike behandlingssykluser) som én behandling. Dette vil medføre at resultatene for effekt og sikkerhet da gjelder for hvert enkelt totale behandlingsregime (induksjon + transplantasjon + konsolidering + vedlikehold).
5) Legemidlene som inngår i behandlingsregimene til denne pasientgruppen virker hovedsakelig å begrense seg til bortezomib, lenalidomid og thalidomid. En metodevurdering med utgangspunkt i denne pasientgruppen blir da mer eller mindre begrenset til disse legemidlene. Denne pasientgruppen er ikke egnet dersom man ønsker å metodevurdere flest mulig av legemidlene på listen i forslaget.

2. Nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM)

Vi identifiserte 7 systematiske oversikter (Vedlegg 4: *NTE NDMM – systematiske oversikter*) (20-26) og 9 kliniske studier beskrevet i 13 artikler (Vedlegg 4: *NTE NDMM – kliniske studier*) (27-39). Legemidler som inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre) er bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab, ixazomib, carfilzomib, og elotuzumab.

Tabell 2: Oppsummeringstabell NTE NDMM

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†									
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is
Systematiske oversiktsartikler												
Blommestein et al (20)	2019	24	x	x	x	x						
Cao et al (21)	2019	29	x	x	x	x						
Piechotta et al (22)	2019	25	x	x	x							
Ramasamy et al (23)	2019	8 (44)	x	x	x	x						
Sekine et al (24)	2019	29	x	x	x	x						
Weisel et al (25)	2016	20	x	x	x							
Xu et al (26)	2019	6	x	x	x	x	x	x				
Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)												
ALCYONE (27-29)	-	3	x			x						
CLARION (30)	-	1	x					x				
EMN01 (31)	-	1		x								
FIRST (MM-020) (32-34)	-	3		x								
GERMAIN (35)	-	1	x	x								
HOVON-126/NMSG21.13 (36)	-	1			x		x					
MAIA (37)	-	1		x		x						
NCT02272803 (38)	-	1		x							x	
JapicCTI-152795 (39)	-	1			x							

V: bortezomib (Velcade), **R**: lenalidomid (Revlimid), **T**: thalidomid, **D**: daratumumab (Darzalex), **I**: ixazomib, **K**: carfilzomib (Kyprolis), **P**: pomalidomid, **F**: panobinostat (Farydak), **E**: elotuzumab (Empliciti), **Is**: isatuximab
* Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020
† Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosfamid, pembrolizumab, etc)

Betraktninger mhp NTE NDMM

1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra Statens Legemiddelverk.

2) Ifølge Nye Metoders nettsider ble det i 2018 og 2019 bestilt to hurtigmetodevurderinger (to behandlingskombinasjoner: DRd: ID2019_079 og DVMp: ID2019_007) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (40;41). Begge oppdragene har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
3) Ifølge de kliniske ekspertene er denne populasjonsgruppen av mindre interesse for dem, da de mener at behandlingsregimene for denne gruppen er godt nok dokumentert.
4) Det virker å være noe mer tilgjengelig litteratur for denne pasientgruppen, enn for NDMM ASCT-gruppen.
5) Flere av legemidlene på listen i forslaget inngår i behandlingsregimene for denne pasientgruppen.

3. Relapserende, remitterende myelomatose (RRMM)

Vi identifiserte 13 systematiske oversikter (Vedlegg 5: *RRMM – systematiske oversikter*) (42-54) og 17 kliniske studier beskrevet i 29 artikler (Vedlegg 5: *RRMM – kliniske studier*) (55-83). Alle legemidlene på listen inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre): bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab, pomalidomid, elotuzumab, panobinostat, carfilzomib og ixazomib, samt isatuximab.

Tabell 3: Oppsummeringstabell RRMM

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†									
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is
Systematiske oversiktsartikler												
Chen et al (42)	2017	8							x			
Gao et al (43)	2019	19	x	x	x			x		x		
Shah et al (44)	2018	14	x	x				x				
Zou et al (45)	2017	37	x	x				x	x	x		
Botta et al (46)	2017	19 (studier)	x	x	x	x	x	x		x	x	
Mushtaq et al (47)	2019	35	x			x	x	x	x			
Sun et al (48)	2017b	5	x	x	x		x	x		x	x	
Weisel et al (49)	2018	7 (+ 45)	x		x	x		x		x	x	
Zhang et al (50)	2017	62	x	x	x	x					x	
Maiese et al (51)	2018	108	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Luo et al (52)	2018	29	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
van Beurden-Tan (53)	2017	17 (studier)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Zheng et al (54)	2018	29	x	x		x				x	x	
Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)												
ASPIRE (55-57)	-	3		x				x				
A.R.R.O.W. (58)	-	1						x				
CASTOR (59)	-	1	x			x						
ELOQUENT-2 (60-62)	-	3		x							x	
ELOQUENT-3 (63)	-	1							x		x	
ENDEAVOR (64-68)	-	5	x					x				
FOCUS (69)	-	1						x				
ICARIA-MM (70)	-	1							x			x
JCOG0904 (71)	-	1	x		x							
KEYNOTE-183 (72)	-	1							x			
OPTIMISMM (73)	-	1										
POLLUX (74-76)	-	3		x		x						

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†									
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is
China Continuation study (77)	-	1		x			x					
TOURMALINE-MM1 (78-80)	-	3		x			x					
NCT02244125 (81)	-	1	x									
EudraCT 2010-021557-40 (82)	-	1	x	x								
NCT01910987 (83)	-	1	x									

V: bortezomib (Velcade), **R**: lenalidomid (Revlimid), **T**: thalidomid, **D**: daratumumab (Darzalex), **I**: ixazomib, **K**: carfilzomib (Kyprolis), **P**: pomalidomid, **F**: panobinostat (Farydak), **E**: elotuzumab (Empliciti), **Is**: isatuximab,
* Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020,
† Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosfamid, pembrolizumab, etc),

Betraktninger mhp RRMM

1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra Sykehusinnkjøp HF.
2) Ifølge Nye Metoders nettsider ble det fra 2017-2019 bestilt fire hurtigmetodevurderinger (behandlingskombinasjoner: DRd: ID2017_010, Pd: ID2017_042, PVd: ID2019_024 og EPd: ID2018_126) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (84-87). Alle fire oppdragene har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
3) Av alle de tre populasjonsgruppene i denne kartleggingsoversikten virker det å være mest dokumentasjon for RRMM-gruppen.
4) Behandling ved tilbakefall/refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som alder, komobiditeter, respons på tidligere behandlinger, og liknende. En fullstendig metodevurdering av denne pasientgruppen kan måtte inndeles etter eller justeres for disse faktorene, samt antall tilbakefall (relapser) pasientene har hatt, og tidligere behandlingsregimer.
5) Alle legemidlene på listen i forslaget inngår i behandlingsregimene for denne pasientgruppen.

Tilleggsbestillinger fra Bestillerforum RHF 27.01.2020

1. DKd til kombinasjonsbehandling ved RRMM (ID2019_122)

Forslag om kombinasjonsbehandling med datatumumab, carfilzomib, og deksametason (DKd) ved RRMM ble behandlet i Bestillerforum-møte av 27.01.2020 og følgende ble bestemt: «*Folkehelseinstituttet tar med metoden inn i sitt arbeid med å lage en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose (ID2019_072). Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.*»

Vi har ikke identifisert noen publikasjoner som omhandler denne behandlingskombinasjonen for denne pasientgruppen i vårt systematiske søk etter kliniske studier publisert fra 2017 til 2020. I forslaget ser vi at referansen som oppgis til dokumentasjon for metoden er lenke til en nyhetssak om en pågående klinisk studie (CANDOR: NCT03158688), som ble presentert på ASH-kongressen i desember 2019. Forslagsstiller har senere informert oss om at primærendpunktet er nådd og studien kommer til å bli publisert i løpet av 2020.

2. IsPd til behandling av RRMM (ID2019_137)

Metodevarsel om kombinasjonsbehandling med isatuximab, pomalidomid og deksametason (IsPd) ved RRMM ble behandlet i Bestillerforum-møte av 27.01.2020 og følgende ble bestemt:

«*Folkehelseinstituttet tar med metoden inn i sitt arbeid med å lage en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose (ID2019_072). Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.*»

I systematisk søk etter kliniske studier publisert etter 2017 har vi identifisert én studie (ICARIA-MM) med én publikasjon (Attal et al, 2019) som har undersøkt denne legemiddelkombinasjonen (70).

Oppsummering og konklusjon

- Det virker å være minst dokumentasjon for NDMM ASCT, noe mer for NTE NDMM og mest for RRMM
- NDMM ASCT-populasjonen er yngst, mens NTE NDMM-populasjonen er eldst
- Færrest av legemidlene på listen inkluderes i behandling av NDMM ASCT, og flest inkluderes i behandling av RRMM
- Det er bestilt hurtigmetodevurderinger for alle de tre pasientpopulasjonene

Analysen i metodevurderingen kommer til å bli kompleks og arbeidskrevende uavhengig av hvilken av de tre populasjonsgruppene som inkluderes, ettersom behandling av de ulike populasjonsgruppene avhenger av flere faktorer som det må tas hensyn til. Et annet viktig aspekt er at usikkerheten i analysene blir lavere desto flere publikasjoner (med samme behandlingsregimer) som inkluderes i metodevurderingen.

En metodevurdering basert på NDMM ASCT-gruppen vil kunne bidra til å sammenlikne effekt og sikkerhet av behandlingsregimer for en subpopulasjon som er forholdsvis ung og hvor behandlingen er dårligere dokumentert enn for de andre to forelåtte subpopulasjonene. Grunnet begrenset dokumentasjon vil det være høy grad av usikkerhet i resultatene.

En metodevurdering basert på RRMM-gruppen vil i større grad kunne sammenlikne behandlingsregimer som inkluderer mer eller mindre alle legemidlene på listen. Behandlingsregimene for NTE NDMM og særlig NDMM ASCT er i større grad begrenset til vesentlig færre av legemidlene på listen i forslaget.

Kompleksiteten i behandlingsregimene som brukes for henholdsvis NDMM ASCT og RRMM vil by på utfordringer i gjennomføringen av en metodevurdering. For NDMM ASCT benyttes det ulike behandlingsfaser: induksjon, transplantasjon, konsolidering og vedlikehold, som alle kan inneholde flere ulike legemiddelkombinasjoner og -doser i ulikt antall behandlingssykluser. Hele legemiddelregimet må i så fall regnes som én behandling, noe som vil medføre at resultatene for effekt og sikkerhet da gjelder for hvert enkelt totale behandlingsregime (induksjon + transplantasjon + konsolidering + vedlikehold). For RRMM er videre behandling betinget i tidligere behandling, i tillegg til karakteristika for sykdommen og for den enkelte pasient, som prognose, alder, komorbiditeter. Disse faktorene må tas hensyn til i analysen av de ulike behandlingsregimene.

Dersom hensikten med metodevurderingen er å sammenlikne effekt og sikkerhet av behandlingsregimer som inkluderer <u>flest mulig av legemidlene på listen</u>, vil RRMM-gruppen egne seg best.

Denne kartleggingen oppsummerer våre funn med hensyn på bredden og kompleksiteten i de foreslåtte populasjonene, samt intervensjoner, komparatorer og utfallsmål (PICO) som er

relevante for den opprinnelige bestillingen som ledet til dette arbeidet. Resultatene som presenteres i denne rapporten kan brukes til å velge en spisset PICO som er balansert med hensyn på tilgjengelig evidens og usikkerhet i forhold til den potensielle verdien av en fullstendig metodevurdering. Rapporten i seg selv er imidlertid ikke en fullstendig systematisk oversikt: vi har hverken ekstrahert data for å støtte en metaanalyse, vurdert «risk of bias» og «certainty of evidence», eller gjennomført en helseøkonomisk evaluering. I hvilken grad en fullstendig metodevurdering lar seg gjennomføre, samt fordeler og ulemper ved denne avhenger av primærstudiene den bygger på, og vil til syvende og sist synlig først når arbeidet er ferdig.

Vedlegg 1

Vanlige forkortelser

Forkortelse	Forklaring	
Pasientgrupper		
NDMM	Nylig diagnostisert myelomatose	
NTE	Ikke egnet for stamcelletransplantasjon	
RRMM	Relapserende, remitterende myelomatose	
NDMM ASCT	Nylig diagnostisert myelomatose egnet for stamcelletransplantasjon (ASCT)	
Legemidler i alfabetisk rekkefølge		
D	Daratumumab	Monoklonalt antistoff
E	Elotuzumab (Empliciti)	Monoklonalt antistoff
F	Panobinostat (Farydak)	Histondeacetylasehemmer
I	Ixazomib	Proteasomhemmer
Is	Isatuximab	Monoklonalt antistoff
K	Carfilzomib (Kyprolis)	Proteasomhemmer
P	Pomalidomid	Immunmodulator
R	Lenalidomid (Revlimid)	Immunmodulator
T	Thalidomid	Immunmodulator
V	Bortezomib (Velcade)	Proteasomhemmer
Diverse andre legemidler i alfabetisk rekkefølge		
C	Cyclofosfamid (Sendoxan)	Cytostatikum
d	Deksametason	Kortikosteroid
M	Melfalan (Alkeran)	Cytostatikum
p	Prednison	Kortikosteroid
Eksempler på legemiddelkombinasjoner		
VRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametason	
VCd	Bortezomib + cyclofosfamid + deksametason	
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametason	
Legemiddelkombinasjoner angis ved 1-2 bokstav(er) for hvert legemiddel som inngår i kombinasjonen. Rekkefølgen har ingenting å si, men ender oftest med kortikosteroid (liten bokstav).		

Vedlegg 2

Legemiddelregimer anbefalt i norske retningslinjer

Legemiddelkombinasjon (3)	Forkortelser
NDMM ASCT	
Konsolidering	
Bortezomib/lenalidomid/deksametason	VRd
Bortezomib/thalidomid/ deksametason	VTd
Bortezomib/cyklofosamid/deksametason	VCd
Vedlikehold etter ASCT	
Lenalidomid	R
NTE NDMM	
Bortezomib/melfalan/prednison	VMp
Bortezomib/lenalidomid/deksametason	VRd
Daratumumab/lenalidomid/melfalan/prednison	DRMp
Lenalidomid/deksametason	Rd
RRMM	
Fra 1.relaps	
Carfilzomib/lenalidomid/deksametason	KRd
Elotuzumab/lenalidomid/deksametason	ERd
Carfilzomib/deksametason	Kd
Ixazomib/lenalidomid/deksametason	IRd
Daratumumab/lenalidomid/deksametason	DRd
Daratumumab/bortezomib/deksametason	DVd
Daratumumab/carfilzomib/deksametason	DKd
Fra 2.relaps	
Daratumumab	D
Pomalidomid/deksametason	Pd
Panobinostat/bortezomib/deksametason (etter R)	FVd
Ixazomib/lenalidomid/deksametason	IRd
Isatuximab/pomalidomide/deksametason	IsPd

Vedlegg 3

NDMM ASCT – systematiske oversikter

Al-Ani et al (5)	**Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review**	
Forfattere	Fatimah Al-Ani, Martha Louzada	
År	2017	
Tidsskrift	European Journal of Haematology	
Publikasjoner: 14 stk	**Fulltekst artikler – RCT** Attal *et al*, 2012 McCarthy *et al*, 2012 Gay *et al*, 2015 Schecter *et al*, 2013 Palumbo *et al*, 2014 **Fulltekst artikler – kohortestudier** Roussel *et al*, 2014 Palumbo *et al*, 2010	**Konferanseabstract – RCT** Clave *et al*, 2012 Attal *et al*, 2017 Stadtmauer *et al*, 2016 Weltz *et al*, 2014 Jackson *et al*, 2016 **Konferanseabstract – kohortestudier** Poussel *et al*, 2016 Silvennoinen *et al*, 2016
Follow-up	3-4 år	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM behandlet med ASCT	
Intervensjon	ASCT-**konsolideringsterapi** + vedlikeholdsbehandling med **lenalidomid**	
Komparator	Vedlikeholdsbehandling med **lenalidomid**	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	
Resultater	**Konsolidering + lenalidomid**	**Lenalidomid**
Progresjonsfri overlevelse rate (PFS) % fixed effects model (95% CI)	54% (51.34, 57.35)	54% (51.22, 57.09)
Total overlevelse (OS) % fixed effects model (95% CI)	81% (78.34, 83.09)	83.5% (80.52, 86.21)
Konklusjon	"We acknowledge that the data we are presenting in this systematic review are still immature, as the included studies report on 3 to 4 years of follow-up only. It is still **too soon for anyone to draw any firm conclusion about the usefulness of consolidation therapy post-transplant**. Overall, o**ur analysis demonstrated deepening of the responses with consolidation, but this did not translate into improved PFS and OS**; however, the benefit of depth of response was not confirmed by MRD negativity due insufficient data. **The risk of toxicities associated with additional consolidation therapy should also be considered**. Future studies on post-transplant consolidation should highlight the MRD and survival endpoints, as well as the risk stratification for potential individualised decisions on consolidation treatment."	

McCarthy et al (6)	Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis
Forfattere	Philip L. McCarthy, Sarah A. Holstein, Maria Teresa Petrucci, Paul G. Richardson, Cyrille Hulin, Patrizia Tosi, Sara Bringhen, Pellegrino Musto, Kenneth C. Anderson, Denis Caillot, Francesca Gay, Philippe Moreau, Gerald Marit, Sin-Ho Jung, Zhinuan Yu, Benjamin Winograd, Robert D. Knight, Antonio Palumbo, Michel Attal
År	2017
Tidsskrift	Journal of Clinical Oncology
Publikasjoner: 3 stk	**RCT** McCarthy *et al*; 2012 (CALGB) Attal *et al*; 2012 (IFM) Palumbo *et al*; 2014 (GIMEMA)
Follow-up	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM behandlet med ASCT
Intervensjon	Vedlikeholdsbehandling med **lenalidomid**, n=605
Komparator	Placebo eller observasjon, n=603
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse
Resultater	**Intervensjon vs komparator**
Progresjonsfri overlevelse rate (PFS) hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.41, 0.55)
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	0.75 (0.63, 0.90)
Konklusjon	"This study demonstrates a **statistically significant and clinically meaningful improvement in OS with lenalidomide maintenance**. With new, highly active, triplet induction regimens enhancing depth and duration of response as well as ongoing studies evaluating the optimal timing of ASCT the **use of lenalidomide maintenance for transplantation-eligible patients can be considered a standard of care**. **The costs of maintenance therapy should be weighed against the costs of shorter survival, earlier progression, and earlier use of subsequent lines of therapies for patients without maintenance**. Understanding the role of minimal residual disease detection and immune reconstitution after ASCT, as well as developing early end points as surrogates for long-term outcomes, should allow us to develop clinical strategies to further improve OS."

Sekine et al (7)	Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis				
Forfattere	Leo Sekine, Patrícia Klarmann Ziegelmann, Denise Manica, Carolina da Fonte Pithan, Monalisa Sosnoski, Vinicius Daudt Morais, Frederico Soares Falcetta, Mariana Rangel Ribeiro, Ana Paula Salazar, Rodrigo Antonini Ribeiro				
År	2018				
Tidsskrift	Hematological Oncology				
Studier: 10 stk (11 behandlingsgrupper)	**Forfatter/ Studie ID**	**Oppfølging**	**n**	**Arm 1**	**Arm 2**
	Barlogie/ TT2	72 mnd	668	TT2+T	VAD-basert regime
	Cavo/ GIMEMA-MMY-3006	59 mnd	474	VTd	Td-basert regime
	Cook/ WOS MM1	19 mnd	106	Zd	VAD-basert regime
	Lokhorst/ HOVON-50/GMMG-HD3	52 mnd	536	DoxTd	VAD-basert regime
	Ludwig/	64.8 mnd	98	CVTd	VTd
	Morgan/ MRC Myeloma IX Trial	47 mnd	1111	Td-basert regime	VAD-basert regime
	Pawlyn/ Myeloma IX Trial	36.3 mnd	2042	CRd	Td-basert regime
	Porter/	21 mnd	192	DoxVin-d	VAD-basert regime
	Sonneveld/ HOVON-65/GMMG-HD4	91.4 mnd	827	DoxVd	VAD-basert regime
	Straka/ DSMM	62.4 mnd	420	VAD-basert regime	d
	C: cyclofosfamid, d: deksametason, Dox: doksorubicin, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vin: vinkristin, Z: idarubicin (Zadevos), TT2: doksorubicin, etoposide, cisplatin, cyclofosfamid, deksametason, vinkristin, og thalidomid, VAD-Based Regime: hovedsakelig doksorubicin, deksametason, vinkristine, og varianter inkludert cyclofosfamid og/eller etoposide, Td-based regime: Td med eller uten cyclofosfamid,				
Populasjon	NDMM pasienter som kan transplanteres (ASCT)				
Intervensjon	Førstelinje-induksjonsbehandling for ASCT-eligible NDMM pasienter				
Komparator	Samme som over				
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), Event-fri overlevelse (EFS: event-free survival), total responsrate (ORR: overall response rate), uønskede hendelser				
Resultater; utdrag fra tekst om overlevelsesdata. Ikke mulig å hente ut dataene (NMR)					
	«Survival outcomes (PFS and OS) HR with 95% CrI of all treatment pairs evaluated through the network simultaneous comparisons are shown in Figure 3. Overall, **therapeutic protocols including thalidomide (Thal), lenalidomide (Len), and/or bortezomib (Bor) performed better than those relying on antracyclic backbones**. **PFS results significantly favored VTd, DoxVd, DoxTd, CRd, and TT2-T over regimens not containing Thal, Len, and/or Bo**r. Also, VTd, DoxTd (TAD), CRd and TT2-T resulted in significantly longer PFS than Td-based regimens. OS analysis resulted in few significant differences among treatment alternatives CRd showed superior OS than Td-based, VAD-based, and Zd regimens.»				
Konklusjon	"The unique mechanism of action of **daratumumab** and the minimal toxicity of this agent suggest that **it may be the most effective of these agents for RRMM treatment**. The treatment against MM is continuously evolving due to the development of new mAbs, especially CD38 and PD1 (Table 6). Future clinical studies of these new agents will reveal which combinations are the most effective for maintenance therapy, newly diagnosed multiple myeloma, and RRMM."				

Dhakal et al (8)	Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis					
Forfattere	Binod Dhakal, Aniko Szabo, Saurabh Chhabra, Mehdi Hamadani, Anita D'Souza, Saad Z. Usmani, Rita Sieracki, Bishal Gyawali, Jeffrey L. Jackson, Fotis Asimakopoulos, Parameswaran N. Hari					
År	2018					
Tidsskrift	JAMA Oncology					
Publikasjoner: 4	**Forfatter, år**	**n**	**Induksjon**	**Kondisjonering**	**SDT regime**	**Vedlikehold** (HDT + SDT)
	Palumbo et al, 2014	273	Rd	M200x2	MRp	R til progresjon
	Gay et al, 2015	256	Rd	M200x2	CRd	Rp til progresjon vs R til progresjon
	Attal et al, 2015	700	RVd	M200	RVd 8 cyc	R 1 år
	Cavo et al, 2016	1192	CVd	M200x1 eller 2	VMp 4 cyc	R til progresjon
	C: cyclofosfamid, cyc: sykluser, d: deksametason, HTD: høydose terapi, M: melfalan, M200: M 200 mg/m^2, p: prednsion, R: lenalidomid (Revlimid), SDT: standard dose terapi, V: bortezomib (Velacde),					
Populasjon	Pasienter med NDMM som gjennomgår ASCT					
Intervensjon	Høydose terapi ved ASCT					
Komparator	Standard dose terapi ved ASCT					
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)					
Resultater («up-front HDT and ASCT in MM»)						
Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Univariate summary. 0.56 (0.43, 0.74) Multivariate summary: 0.55 (0.41, 0.74)					
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	Univariate summary. 0.67 (0.36, 1.24) Multivariate summary: 0.76 (0.42, 1.37)					
Konklusjon	"The results of the conventional meta-analysis and network meta-analysis of all the phase 3 RCTs showed that **HDT/ASCT was associated with superior PFS with minimal toxic effects compared with SDT**. Both tandem HDT/ASCT and single HDT/ASCT with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone were superior to single HDT/ASCT alone and SDT for PFS, but OS was similar across the 4 approaches. Longer follow-up may better delineate any OS benefit; however, is likely to be affected by effective post-relapse therapy." "Up-front HDT/ASCT remains an effective treatment strategy for patients with newly diagnosed MM and has an acceptable profile of toxic effects and costs."					

Su et al (9)	A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents			
Forfattere	Baohua Su, Xu Zhu, Yina Jiang, Lida Wang, Ningning Zhao, Xuehong Ran, Xiaobin Zheng, Hui Guo			
År	2019			
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma			
Publikasjoner: 4	**Forfatter, år**	**n**	**Behandling**	
	Palumbo et al, 2014	273	Intervensjon	4 syklus Rd; 2 syklus M200 + ASCT; R
			Komparator	4 syklus Rd; 6 syklus MRp; R
	Gay et al, 2015	256	Intervensjon	4 syklus Rd; 2 syklus M200 + ASCT; Rp eller R
			Komparator	4 syklus Rd; 6 syklus CRd; Rp eller R
	Attal et al, 2015	700	Intervensjon	3 syklus RVd; 1 syklus M200 + ASCT + 2 sykler RVd; R
			Komparator	3 syklus RVd; 5 sykler RVd; R
	Cavo et al, 2016	1192	Intervensjon	VCd induksjon; ½ syklus M200 + ASCT; R
			Komparator	VCd induksjon; 4 syklus VMp; R
	ASCT: autolog stamcelletransplantasjon, C: cyclofosfamid, d: deksametason, M: melfalan, M200: M 200 mg/m^2, p: prednsion, R: lenalidomid (Revlimid), V: bortezomib (Velacde),			
Populasjon	Pasienter med NDMM som gjennomgår ASCT			
Intervensjon	Høydose terapi ved ASCT			
Komparator	Standard dose terapi ved ASCT			
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)			
Resultater («up-front HDT and ASCT in MM»)				
Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.44, 0.73)			
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.35, 1.27)			
Konklusjon	"In conclusion, response quality and PFS improved further over ASCT in the era of novel agents. The **benefits with high-dose chemotherapy plus ASCT seemed to be more prominent when in comparison with alkylating agent-based regimens plus lenalidomide than bortezomib-based triplet regimens**."			

Zhang et al (10)	Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis					
Forfattere	Shijia Zhang, Amit A. Kulkarni, Beibei Xu, Haitao Chu, Taxiarchis Kourelis, Ronald S. Go, Michael L. Wang, Veronika Bachanova, Yucai Wang					
År	2020					
Tidsskrift	Blood Cancer Journal					
Artikler: 10 stk	**Forfatter**	**n**	**Behandling**	**Arm 1**	**Arm 2**	**Arm 3**
	Stadtmauer et al	254 + 257	Konsolidering	VRd	Ingen konsolidering	
	Horvath et al	103 + 100	Konsolidering	Vp	Tp	
	Einsele et al	177 + 180	Konsolidering	V	Observasjon	
	Sezer et al	51 + 53	Konsolidering	V	Observasjon	
	Mellqvist et al	187 + 183	Konsolidering	V	Observasjon	
	Cavo et al	160 + 161	Konsolidering	VTd	Td	
	Rosinol et al	91 + 88 + 92	Vedlikehold	VT	T	IFN-2α
	Palumbo et al	245 + 257	Vedlikehold – ingen ASCT	VT	Observasjon	
	Sonneveld et al	229 + 270	Vedlikehold	V	T	
	ASCT: autolog stamcelletransplantasjon, d: deksametason, IFN-2α: interferon-2α, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),					
Populasjon	Pasienter med myelomatose					
Intervensjon	Behandling med bortezomib-regimer for konsolidering/vedlikeholdsbehandling					
Komparator	Legemiddelregimer uten bortezomib, eller ingen konsolidering/vedlikeholdsbehandling					
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser					
Resultater						
Konsolidering	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)			0.77 (0.68, 0.88)		
	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)			0.98 (0.78, 1.24)		
Vedlikehold	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)			0.72 (0.55, 0.95)		
	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)			0.71 (0.58, 0.87)		
Konklusjon	"This meta-analysis showed **that consolidation therapy with bortezomib-containing regimens only improved PFS but not OS in patients with MM**. Despite the limitations of this analysis, we have some suggestion of the benefit of bortezomib-based maintenance therapy, particularly in high-risk patients. **Further research is warranted** to assess the role of bortezomib in maintenance therapy for MM. Given that **different patient groups may respond differently to a specific regimen**, we believe a risk-adapted approach should be used in future studies to tailor consolidation and maintenance therapy based on disease risks, regimens used in induction therapy, and minimal residual disease status."					

NDMM ASCT – kliniske studier

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
CASSIOPEIA study			
Studienummer	NCT02541383	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=1085	**Intervensjon**	DVTd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	VTd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Moreau /2019 (11)	Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study	Evaluere DVTd før og etter ASC	1085

GMMG-MM5 study			
Studienummer	EudraCT 2010-019173-16	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=504	**Intervensjon /komparator**	Induksjon: PAd, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R 2 år
			Induksjon: PAd, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R til CR
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Induksjon: VCD, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R 2 år
			Induksjon: VCD, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R til CR
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Goldschmidt /2019 (12)	Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial	Sammenlikne behandlinger	504

VCAT study			
Studienummer	NCT01539083	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=203	**Intervensjon**	Induksjon: VCd, HDT + ASCT, Konsolidering: s.c. VTp
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Induksjon: VCd, HDT + ASCT, Konsolidering: Tp
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Horvath /2019 (13)	Phase 3 study of subcutaneous bortezomib, thalidomide, and prednisolone consolidation after subcutaneous bortezomib-based induction and autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: the VCAT study	Vurdere tillegg av bortezomib I post-ASCT konsolidering	203

Identifiserte publikasjoner 2017-2020				
BMT CTN 0702 study				
Studienummer	NCT01109004	**Type studie**	RCT fase 3	
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=758	**Intervensjon /komparator**	ASCT + RVd + vedlikehold ASCT + ASCT + vedlikehold ASCT + vedlikehold	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse			
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**		**N**
Stadtmauer /2019 (14)	Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial	Teste tilleggsintervensjoner for å forbedre PFS		758
CALGB 100104 study				
Studienummer	NCT00114101	**Type studie**	RCT fase 3	
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=460	**Intervensjon**	Lenalidomid	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Placebo	
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**		**N**
Holstein /2017 (15)	Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial	Oppdatert ITT analyse ved 91 mpneder median oppfølging		460
PETHEMA/GEM2012 study				
Studienummer	EUDRA2005-001110-41	**Type studie**	RCT fase 3	
Populasjon	NDMM ASCT, n=390	**Intervensjon /komparator**	Etter ASCT: VT Etter ASCT: T Etter ASCT: IFNα-2b	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse			
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**		**N**
Rosiñol /2019 (16)	Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial	Sammenlikne behandlinger		390
TOURMALINE-MM3 study				
Studienummer	NCT02181413	**Type studie**	RCT fase 3	
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=656	**Intervensjon**	Ixazomib	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Placebo	
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**		**N**
Dimopoulos /2019 (17)	Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial	Undersøke effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling		656

Vedlegg 4

NTE NDMM – systematiske oversikter

Blommestein et al (20)	**Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis**
Forfattere	Hedwig M. Blommestein, Chrissy H.Y. van Beurden-Tan, Margreet G. Franken, Carin A. Uyl-de Groot, Pieter Sonneveld, Sonja Zweegman
År	2018
Tidsskrift	Haematologica
Publikasjoner: 24 (med 21 ulike behandlingsmuligheter)	Facon *et al*; 2006 (**d + Mp + Md + Id**, n=500) Facon *et al*; 2007 (**MTp + Mp + M100**, n=447) Morgan *et al*; 2013 (**Mp + CTd(a)**, n=856) Rajkumar *et al*; 2008 (**Td + d**, n=470) Ludwig *et al*; 2009 (**Td + Mp**, n=289) Palumbo *et al*; 2008 (**MTp-T**, n=331) Hulin *et al*; 2009 (**MTp + Mp**, n=232) Waage *et al*; 2010 (**MTp-T + Mp**, n=363) Beksac *et al*; 2010 (**MTp + Mp**, n=122) Wijermans *et al*; 2010 (**MTP-T + Mp**, n=344) Sacchi *et al*; 2011 (**MTp + Mp**, n=135) Hungria *et al*; 2016 (**CTd + Td + MTp**, n=82) San Miguel *et al*; 2008 (**VMp + Mp**, n=682) Mateos *et al*; 2014 (**VTp + VMp**, n=260) Niesvizky *et al*; 2015 (**Vd + VTd + VMp**, n=502) Palumbo *et al*; 2014 (**VMTp-VT + VMp**, n=511) Zonder *et al*; 2011 (**Rd + d**, n=198) Benboubkher *et al*; 2014 (**Rd + Rd18 + MTp**, n=1623) Zweegman *et al*; 2016 (**MTp-T + MRp-R**, n=568) Stewart *et al*; 2015 (**MTp-T + MRp-R**, n=306) Magarotto *et al*; 2016 (**MRp-R + CRp + Rd**, n=654) Palumbo *et al*; 2012 (**MRp-R + Mp + MRp**, n=459) Durie *et al*; 2017 (**VRd + Rd**, n=525) Mateos *et al*; 2018 (**DaraVMp + VMp**, n=706) (a): avsluttet, C: cyclofosfamid, Dara: daratumumab, d: deksametason, I: interferon-α, M: melfalan, M100: melfalan 100, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), Rd18: 18 sykluser med Rd, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT
Intervensjon	Alle behandlingstilbud (legemidler) (identifisert 21 stk) for NTE NDMM pasienter
Komparator	*I metaanalysen er deksametason brukt som komparator*
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Resultater; lavest til høyest hazard ratio (under 1 favoriserer behandling, over 1 favoriserer kontroll)

Behandling	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)	**Behandling**	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)	**Behandling**	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)
DaraVMp	0.19 (0.08, 0.45)	Vd	0.42 (0.18, 0.65)	Md	0.63 (0.40, 1.00)
VMTp-VT	0.22 (0.10, 0.51)	CRp	0.46 (0.26, 0.79)	Td	0.65 (0.44, 0.96)
VRd	0.31 (0.16, 0.59)	MTp/MTp-T	0.47 (0.32, 0.67)	MRp	0.66 (0.37, 1.17)
MRp-R	0.39 (0.26, 0.59)	VTp	0.49 (0.21, 0.79)	M100	0.68 (0.39, 1.20)
VTd	0.36 (0.15, 0.85)	CTd	0.55 (0.26, 1.16)	Mp	0.70 (0.49, 0.99)
VMp	0.39 (0.20, 0.75)	Rd18	0.55 (0.32, 0.93)	DI	0.9 (0.58, 1.42)
Rd	0.44 (0.29, 0.98)	CTd(a)	0.56 (0.31, 1.01)	D	1.00 (brukt som komparator)

Konklusjon	"The treatment armamentarium is rapidly increasing and evolving for NTE NDMM patients, and NMAs will, therefore, become increasingly important. We illustrate the additional value and evidence that can be provided. NMAs support evidence-based decision making and may help optimize treatment and outcomes of NTE NDMM patients in clinical practice."

Cao et al (21)	Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis
Forfattere	Yaohua Cao, Ning Wan, Zhuoru Liang, Jingmei Xie, Sen Wang, Tengfei Lin, Tiantian Zhang, Jie Jiang
År	2019
Tidsskrift	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia
Publikasjoner: 29 stk (23 studier)	Magarotto *et al*; 2016 (**MRp + CRp + Rd**, n=662) Mateos *et al*; 2017 (**DVMp + VMp**, n=350) Hulin *et al*; 2016 (**Rd + MTp + Rd18**, n=1623) Zweegman *et al*; 2016 (**MTp-T + MRp-R**, n=637) Stewart *et al*; 2015 (**MTp-T + MRp-R**, n=306) Hungria *et al*; 2016 (**CTd + MTp**, n=64) Durie *et al*; 2017 (**VRd + Rd**, n=471) Mateos *et al*; 2014 (**VTp + VMp**, n=260) Ludwig *et al*; 2009 (**Td + Mp**, n=288) Palumbo *et al*; 2014 (**VMTp-VT + VMp**, n=511) Facon *et al*; 2007 (**MTp + Mp**, n=321) Hulin *et al*; 2009 (**MTp + Mp**, n=229) Fayers *et al*; 2011 (**MTp + Mp**, n=229) San Miguel *et al*; 2008 (**VMp + Mp**, n=682) San Miguel *et al*; 2013 (**VMp + Mp**, n=682) Sacchi *et al*; 2011 (**MTp + Mp**, n=118) Fayers *et al*; 2011 (**MTp-T + Mp**, n=115) Beksac *et al*; 2011 (**MTp-T + Mp**, n=115) Fayers *et al*; 2011 (**MTp-T + Mp**, n=115) Palumbo *et al*; 2008 (**MTp-T**, n=331) Palumbo *et al*; 2012 (**MRp-R + Mp + MRp**, n=459) Fayers *et al*; 2011 (**MTp-T + Mp**, n=357) Waage *et al*; 2010 (**MTp-T + Mp**, n=357) Fayers *et al*; 2011 (**MTp-T + Mp**, n=333) Wijermans *et al*; 2010 (**MTp-T + Mp**, n=333) Morgan *et al*; 2010 (**Mp + CTd**, n=849) San Miguel *et al*; 2014 (**SVMp + VMp**, n=106) Larocca *et al*; 2018 (**Rd-R + Rd**, n=199) Facon *et al*; 2018 (**DRd + Rd**, n=737) (a): avsluttet, C: cyclofosfamid, D: daratumumab, d: deksametason, I: interferon-α, M: melfalan, M100: melfalan 100, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), Rd18: 18 sykluser med Rd, S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT
Intervensjon	**Alle behandlingstilbud** (legemidler) for NTE NDMM pasienter
Komparator	**Rd**
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS)

Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll)

Behandling	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)	**Behandling**	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)
Td	2.77 (1.80, 4.09)	2.68 (1.65, 4.11)	CRp	1.02 (0.93, 1.12)	0.97 (0.81, 1.15)
CTd	2.49 (1.82, 3.32)	1.84 (1.34, 2.46)	Rd	1	1
Mp	2.10 (1.60, 2.72)	1.69 (1.31, 2.15)	VTp	0.97 (0.58, 1.53)	1.80 (1.12, 2.74)
MRp-R	1.55 (1.11, 2.12)	1.66 (1.22, 2.20)	Rd-R	0.94 (0.64, 1.34)	0.76 (0.40, 1.33)
MTp-T	1.40 (1.03, 1.87)	1.57 (1.17, 2.05)	MRp	0,91 (0.72, 1.15)	1.39 (1.03, 1.84)
MTp	1.33 (1.06, 1.64)	1.19 (0,85, 1,61)*	RVd	0.72 (0.56, 0.90)	0.72 (0.53, 0.96)
Rd18	1.31 (1.05, 1.61)	1.06 (0.88, 1.27)	VMTp-VT	0.69 (0.44, 1.03)	0.83 (0.53, 1.25)
SVMp	1.24 (0.60, 2.29)	1.23 (1.02, 1.46)*	DVMp	0,59 (0.36, 0.91)	-
VMp	1.18 (0.80, 1.69)	1.19 (0,85, 1,61)	DRd	0.57 (0.43, 0.73)	-

Konklusjon	"Our study results **suggest that DRd, D-VMP, and RVd were more efficacious than Rd for in PFS**. **RVd showed better efficacy than Rd in OS** in patients with newly diagnosed transplantation-ineligible MM. By including more complete evidence, this NMA provides clinical experts with a valuable reference."

Piechotta et al (22)	**Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review)**
Forfattere	Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N
År	2019
Tidsskrift	Cochrane Database of Systematic Reviews
Publikasjoner: 25 stk (21 ulike behandlingsregimer)	Bahlis *et al*; 2017 (**Rd(c) + Rd + TMp**, n=1623) Beksac *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=122) Durie *et al*; 2017 (**VRd + Rd**, n=525) Facon *et al*; 2007 (**TMp + Mp**, n=447) Hulin *et al*; 2009 (**TMp + Mp**, n=232) Hungria *et al*; 2016 (**CTd + TMp + Td**, n=82) Jacobus *et al*; 2016 (**VRd + Vd**, n=48) Katsouka *et al*; 2013 (**Vd + VMp**, n=18) Kim *et al*; 2007 (**TCd + Td**, n=66) Ludwig *et al*; 2009 (**Td + Mp**, n=289) Magarotto *et al*; 2016 (**RMp + RCp + Rd**, n=654) Mateos *et al*; 2014 (**VTp + VMp**, n=260) Mookerjee *et al*; 2017 (**VRd + Rd**, n=144) Morgan *et al*; 2011 (**CTd + Mp**, n=837) Niesvizky *et al*; 2015 (**Vd + VTd + VMp**, n=502) Palumbo *et al*; 2006 (**TMp + Mp-**, n=255) Palumbo *et al*; 2012 (**RMp(c) + RMp + Mp**, n=459) Palumbo *et al*; 2014 (**VTMp-VT + VMp**, n=511) Pawlyn *et al*; 2017 (**TCd + RCd**, n=1852) Sacchi *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=135) San Miguel *et al*; 2008 (**VMp + Mp**, n=682) Stewart *et al*; 2015 (**TMp + RMp**, n=306) Waage *et al*; 2010 (**TMp + Mp**, n=363) Wijermans *et al*; 2010 (**TMP + Mp**, n=333) Zweegman *et al*; 2016 (**TMp + RMp**, n=637 (c): kontinuerlig, C: cyclofosfamid, d: deksametason, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT
Intervensjon	NTE NDMM pasienter som får kombinasjonsterapi av utvalgte **immunmodifiserende legemidler** og/eller proteasomhemmere (**bortezomib**, **lenalidomid**, **thalidomid**) i kombinasjon med et glukokortikoid (**deksametason**, **prednison**), eller et glukokortikoid og et alkylerende middel (**cyklofosfamid**, **melfalan**) i førstelinjebehandling
Komparator	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser

Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll)

Første nettverk

Behandling	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)	**PFS** hazard ratio (95% CI)	**Behandling**	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)	**PFS** hazard ratio (95% CI)
VRd(c)	0.49 (0.26, 0.92)	0.34 (0.20, 0.58)	TMp(c)	0.93 (0.64, 1.35)	0.49 (0.36, 0.67)
VTMp(c)	0.49 (0.26, 0.93)	0.32 (0.18, 0.59)	Mp(c)	1.01 (0.61, 1.67)	0.59 (0.39, 0.89)
Rd	0.63 (0.40, 0.99)	0.65 (0.44, 0.96)	TCd	1.01 (0.69, 1.48)	1.09 (0.79, 1.50)
Rd(c)	0.69 (0.47, 1.03)	0.48 (0.35, 0.67)	Mp (komparator)	1	1
VMp	0.70 (0.45, 1.07)	0.56 (0.35, 0.90)	RCd	1.10 (0.63, 1.92)	1.13 (0.71, 1.81)
RCp(c)	0.74 (0.44, 1.23)	0.51 (0.34, 0.77)	RMp	1.13 (0.67, 1.89)	0.84 (0.56, 1.26)
TMp	0.75 (0.58, 0.97)	0.63 (0.50, 0.78)	Td(c)	1.57 (0.75, 3.27)	0.76 (0.41, 1.41)
RMp(c)	0.83 (0.58, 1.19)	0.44 (0.33, 0.60)			

Andre nettverk

Behandling	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)	**PFS** hazard ratio (95% CI)	**Behandling**	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)	
VMp(c) (komparator)	1	1	Vd(c)	1.12 (0.80, 1.57)	1.07 (0.81, 1.41)
VTd(c)	1.09 (0.78, 1.54)	0.96 (0.72, 1.28)	VTp(c)	1.49 (1.10, 2.03)	0.83 (0.61, 1.15)

Konklusjon	"Considering all 21 comparisons in this network meta-analysis, **continuous treatment with VRD (bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone) or VTMP (bortezomib plus thalidomide melphalan and prednisone) showed the highest survival benefits, compared to MP** (melphalan and prednisone). RD (lenalidomide and dexamethasone) and TMP (thalidomide melphalan and prednisone) also considerably improved overall survival (OS), respectively compared to MP. However, **treatment combination of bortezomib, lenalidomide and thalidomide also substantially increase incidence of adverse events (AEs), and lead to a higher risk of treatment discontinuation**. We included the outcome "withdrawals due to adverse events" so that clinicians in the field can be informed by data on expected AEs and consequential treatment discontinuations for their choice of therapy. Clinicians in the field should individually evaluate, with their patients, whether the increase in OS achieved with the novel drug combinations is outweighed by the increase in harms including the increase in risk of polyneuropathies."

Ramasamy et al (23)	**Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis**

Forfattere	Karthik Ramasamy, Sujith Dhanasiri, Howard Thom, Vanessa Buchanan, Suzanne Robinson, Vijay K. D'Souza, Katja Weisel	
År	2019	
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma	
Publikasjoner: 8 stk (i primær kvantitativ syntese) (I fullstendig kvalitativ syntese: 44 publikasjoner; 26 studier inkludert)	San Miguel *et al*; 2017 (**VMp + Mp**, n=682) Hulin *et al*; 2009 (**TMp + Mp**, n=229) Facon *et al*; 2007 (**TMp + Mp**, n=321) Sacchi *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=118) D: datatumumab, d: deksametason, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),	Facon *et al*; 2016 (**TMp + Rd**, n=900) Durie *et al*; 2017 (**VRd + Rd**, n=525) Mateos *et al*; 2018 (**VMp + DVMp**, n=706) Facon *et al*; 2019 (**DRd + Rd**, n=737)
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM eller ubehandlet MM som er uaktuelle for ASCT	
Intervensjon	**Lenalidomide**, **thalidomide**, eller **bortezomib** (som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling), eldre **melfalan/prednison-baserte kombinasjoner**, og **nyere regimer**, inkludert daratumumab + lenalidomid + deksametason, lenalidomid + bortezomib + deksametason, bortezomib + melfalan + prednison + daratumumab, og carfilzomib i kombinasjon med melfalan og prednison	
Komparator	Placebo, alle de nevnte intervensjonene i annen dose eller behandlingsvarighet, eller andre aktive antimyeloma legemidler som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling.	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser, responsrate	
Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll = Rd)		
Behandling	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI) vs Rd	**Progresjonsfri overlevelse** hazard ratio (95% CI) vs Rd
RVd	0.72 (0.52, 0.96)	0.72 (0.56, 0.91)
VMp	1.50 (1.06, 2.06)	1.45 (1.01, 2.01)
TMp	1.29 (1.10, 1.51)	1.45 (1.25, 1.67)
Mp	2.13 (1.63, 2.76)	2.57 (2.02, 3.22)
DVMP		0.73 (0.46, 1.11)
DRd		0.57 (0.43, 0.73)
Konklusjon	"This analysis supports the findings of the primary studies identified in the SLR, **indicating that first-line treatment with Rd provides OS and PFS benefits over the currently approved regimens available to NTE patients with NDMM**. Moreover, it establishes **RVd as a promising emerging therapeutic option that extends OS and PFS compared with Rd** for TNE patients with NDMM; the recent positive opinion from European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use on RVd supports our findings. Evidence also **suggests a role for both D+Rd and VMP+D in the management of NTE NDMM**, although additional data are required to establish whether these regimens extend OS as well as PFS versus current SoC. As data from additional phase-3 studies of Rd and Vd combinations become available, such as ixazomib plus Rd, further updates to this NMA may help define the role of new regimens in the treatment armamentarium for MM. Finally, as patients aged >75 years constitute up to 40% of the NDMM population and can be both challenging to treat and under-represented in clinical trials, studies focusing on this subgroup would help define the optimal treatment regimens for these patients. ."	

Sekine et al (24)	Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials
Forfattere	Leo Sekinea, Patrícia Klarmann Ziegelmanna, Denise Manicab, Carolina da Fonte Pithanc, Monalisa Sosnoskib, Vinicius Daudt Moraisb, Frederico Soares Falcettab, Mariana Rangel Ribeirob, Ana Paula Salazard, Rodrigo Antonini Ribeiroa
År	2019
Tidsskrift	Critical Reviews in Oncology / Hematology
Publikasjoner: 29 stk (25 behandlingsregimer)	Durie *et al*; 2016 (**VRd + Rd(c)**, n=471) Facon *et al*; 2006 (**Mp + d**, n=488) Facon *et al*; 2007 (**TMp + Mp + VAd**, n=447) Hjort *et al*; 1990 (**Mp + VinMCp**, n=162) Hulin *et al*; 2009 (**TMp + Mp**, n=229) Hungria *et al*; 2016 (**CTd + MTp**, n=82) Ludwig *et al*; 2005 (**VinMCp(c) + VMPc**, n=292) Ludwig *et al*; 2009 (**Td + Mp**, n=289) Mateos *et al*; 2017 (**DVMp + VMp**, n=350) Morgan *et al*; 2011 (**Mp + CTd**, n=849) Oken *et al*; 1997 (**Mp + NU**, n=465) Palumbo *et al*; 2004 (**VinAd + Mp**, n=194) Rajkumar *et al*; 2008 (**Td + d**, n=470) Rajkumar *et al*; 2010 (**Rd(c) + Rd**, n=445) FIRST 2013-2016 (**Rd(c) + Rd + TMp**, n=1623) – 13 stk Magarotto *et al*; 2016 (**MRp + CRp + Rd**, n=654) – 3 stk Mateos *et al*; 2014 (**VTp + VMp**, n=260) – 2 stk Mateos *et al*; ? (**VMp + Mp**, n=682) – 6 stk Niesvizky *et al*; 2015 (**Vd + VTd + VMp**, n=502) – 2 stk Palumbo *et al*; 2008 (**MTp + Mp**, n=331) – 2 stk Palumbo *et al*; 2014 (**VMTp-VT + VMp**, n=511) – 3 stk Palumbo *et al*; 2012 (**MRp-R + Mp + MRp**, n=459) – 2 stk Pawlyn *et al*; 2017 (**TCd + RCd**, n=1852) – 2 stk Stewart *et al*; 2015 (**TMp-T + RMp-R**, n=306) – 2 stk Zweegman *et al*; 2016 (**TMp-T + RMp-R**, n=637) – 2 stk Sacchi *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=118) Shustik *et al*; 2007 (**Md + Mp**, n=466) Takenaka *et al*; 2004 (**NU + VinMCp**, n=210) C: cyclofosfamid, (c): kontinuerlig, D: daratumumab, d: deksametason, M: melfalan, NU: nitroosurea baserte regimer (karmustin/ranimustin), p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vin: vinkristin, A: doksorubicin (Adriamycin)
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT
Intervensjon	Kombinasjonsbehandlinger med legemidler til behandling av NTE NDMM
Komparator	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), fullstendig respons (complete response: CR), total responsrate (overall response rate: ORR), toksisitet
Resultater; utdrag fra tekst om overlevelsesdata. Ikke mulig å forstå/hente ut dataene (NMR)	
Resultater	"Comparison among treatment options concerning OS and PFS, with HR and 95% credible interval (CrI), are shown in Fig. 3. Overall, **concerning OS, lenalidomide (R) containing regimens fared better than other combinations, except for Rd and CRd**. Among bortezomib (V) and thalidomide (T) containing regimens, the **combination of the two drugs (VMTp-VT) resulted in superior results than both agents separately**, although VTp and VTd combinations did not perform similarly. **Regimens lacking the incorporation of novel agents (R, T or V) definitely performed worse among all**. Noticeably, Rd and Td, high dose dexamethasone containing regimens, showed poorer results in OS, corroborating current knowledge upon high dose dexamethasone toxicity over this subgroup of patients. While **considering PFS**, Dex (*monoterapi deksametason: d*) resulted in the worst profile, being significantly inferior to all other treatments compared. Mp also demonstrated poor results in face of novel agents. Regimens comprising maintenance phases, whether R or T (VRd, MRp-R, VMTp-VT and MTp-T) fared better than treatments with limited treatment period. **R containing combinations showed consistently better results, along with daratumumab combined with bortezomib**. This last regimen proved itself superior even when compared to R containing regimens, being statistically superior to protocols considered highly effective in MM such as MRp, Rd(c), Rd, VMp and VTd. There were three pairwise comparisons with more than one study for survival outcomes (MTp/Mp, VAd/Mp and MRp-R/MTp-T). Moderate to high heterogeneity was found when evaluating I^2-statistic for some comparisons regarding OS (MTp/Mp 61.9%, VAd/Mp 84.7% and MRp-R/MTp-T 59.7%) and PFS (VAd/Mp 88.5% and MRp-R/MTp-T 74.7%). No significant inconsistency was found between direct and indirect evidence for these outcomes."
Konklusjon	"The present systematic review, as far as we are concerned, have compiled the greatest number of studies in a network meta-analysis yet. It was our objective to include older regimens together with novel agents to definitely establish their obsolescence in face of newer protocols. **Novel agents, such as Daratumumab, R and V should be essential part of MM current treatment, assembled in triplets or quadruplets and possibly incorporating R in maintenance phase until progression or toxicity**. The role of second generation proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs within this framework should settled on further prospective studies in newly diagnosed MM patients."

Weisel et al (25)	A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation	
Forfattere	Katja Weisel, Chantal Doyen, Meletios Dimopoulos, Adrian Yee, Juan José Lahuerta, Amber Martin, Karin Travers, Eric Druyts, Kabirraaj Toor, Niels Abildgaard, Jin Lu, Jan Van Droogenbroeck, Catarina Geraldes, Mario Petrini, Laurent Voillat, Eric Voog, Thierry Facon	
År	2016	
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma	
Publikasjoner: 20 stk (17 studier)	**Primary analysis network** Benboubker *et al*; 2014 (**Rd + MTp**, n=1082) Facon *et al*; 2015 (**Rd + MTp**, n=1082) Facon *et al*; 2007 (**TMp + Mp**, n=321) Hulin *et al*; 2009 (**TMp + Mp**, n=229) Fayers *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=229) San Miguel *et al*; 2013 (**VMp + Mp**, n=682) Sacchi *et al*; 2011 (**TMp + Mp**, n=118) **Tilleggsstudier i sensitivitetsanalyse** Beksac *et al*; 2011 (**TMp-T + Mp**, n=115) Palumbo *et al*; 2008 (**MTp-T + Mp**, n=331) Palumbo *et al*; 2012 (**MRp-R + Mp + MRp**, n=459) Stewart *et al*; ? (**MTp-T + MRp-R**, n=306) Waage *et al*; 2010 (**TMp + Mp**, n=357) Wijermans *et al*; 2010 (**MTp-T + Mp**, n=333) *et al*; 2010 (**VMp-S + VMp**, n=106) Facon *et al*; 2006 (**Md + Mp + d + IFN-d**, n=488) Mateos *et al*; 2010 (**VMp + VTp**, n=260) Morgan *et al*; 2011 (**Mp + CTd**, n=849) Palumbo *et al*; 2010 (**VMTp-VT + VMp**, n=511) Magarotto *et al*; 2016 (**MRp + CRp + Rd**, n=641) San Miguel C: cyclofosfamid, d: deksametason, IFN: interferon, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, S: siltuximab, V: bortezomib (Velcade)	
Populasjon	Ubehandlede, voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT	
Intervensjon	**Lenalidomide**, **thalidomide**, **bortezomib, bendamustine, eller interferon** (som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling), eller melfalan + prednison kombinasjonsbehandling.	
Komparator	Placebo, alle de nevnte intervensjonene i annen dose eller behandlingsvarighet, eller andre aktive legemidler som gis som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling.	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser	
Resultater (primary analysis network)		
Behandling	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI) vs Rd	**Progresjonsfri overlevelse** hazard ratio (95% CI) vs Rd
Mp	0.46 (0.34, 0.60)	0.39 (0.31, 0.50)
TMp	0.75 (0.62, 0.90)	0.69 (0.59, 0.80)
VMp	0.66 (0.46, 0.93)	0.70 (0.49, 0.99)
Konklusjon	"In the current analyses, **Rd treatment until progression was associated with a significant advantage in OS and PFS compared with the first-line treatments VMp, TMp and Mp**. **The sensitivity analysis also showed a significantly lower risk of death and progression with Rd compared with all investigated interventions, including MRp, MRp-R, and MTp-T**. The results suggest that Rd treatment until progression is likely the best treatment option for untreated patients with NDMM ineligible for stem cell transplantation and/or over 65 years of age. **The analysis did not allow for examination of patient subgroups, such as ISS stage, age, renal impairment or cytogenetically high-risk patients**. We expect treatment decisions continue to be made on an individual basis, taking disease features and co-morbidities into consideration; certain patient subgroups may better benefit from one regimen over another. However, these data are clinically important in a setting in which alkylating agents have long been considered treatment standards. Of note**, in addition to favorable efficacy and safety parameters, the Rd regimen has shown significant improvements in clinically relevant quality of life measurements**, which is of considerable value in the context of elderly patients with an incurable disease such as MM."	

Xu et al (26)	Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis
Forfattere	Wenjun Xu, DianFang Li, Yanhua Sun, Xuehong Ran, Baohong Wang, Wei Wu, Zhixin Sheng, Liping Liu
År	2019
Tidsskrift	European Journal of Haematology
Publikasjoner: 6	Kumar *et al*; 2018 (**DIRd**, n=38) Jakubiwiak *et al*; 2017 (**DKRd**, n=22) Yimer *et al*; 2019 (**DVCd**, n=86) Facon *et al*; 2019 (**Rd + DaraRd**, n=737) Mateos *et al*; 2018 (**VMp + DVMp**, n=706) Moreau *et al*; 2019 (**VTd + DVTd**, n=1085) C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade)
Populasjon	Ubehandlede NTE NDMM pasienter
Intervensjon	Daratumumab i standardbehandling av NTE NDMM
Komparator	Daratumumab i standardbehandling og standardbehandlinger alene
Utfallsmål i studien	Fullstendig responsrate (≥CR: complete response), Veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), total responsrate (ORR: overall response rate), progresjonsfri overlevelse (PFS) total overlevelse (OS)
Resultater (resultatene er hentet fra forest-plot som viser subgruppe etter «overall cycles of daratumumab vs komparator». Mye mer resultater)	
Overall response rate (ORR) rate of response (95% CI)	0.92 (0.88, 0.96)
Very good partial response (≥VGPR) rate of response (95% CI)	0.67 (0.59, 0.76)
Complete response (≥CR) rate of response (95% CI)	0.24 (0.15, 0.40)
Konklusjon	"In conclusion, **daratumumab added to standard of care could produce clinical benefits in newly diagnosed patients with multiple myeloma**. DRd and DVMP could be good combination options for those myeloma patients ineligible for ASCT."

NTE NDMM – kliniske studier

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
ALCYONE study			
Studienummer	NCT02195479	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=706	**Intervensjon**	DVMd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	VMd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Fujisaki /2019 (28)	Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial	Subanalyse av øst-asiatiske pasienter	91
Mateos /2020 (29)	Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial	Prespesifisert, foreløpig analyse >36 måneder oppfølging	706
Mateos /2018 (27)	Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma	Prespesifisert, foreløpig analyse	706
CLARION study			
Studienummer	NCT01818752	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=955	**Intervensjon**	KMd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	VMd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Facon /2019 (30)	Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma	Sammenlikne behandlinger	955
EMN01 study			
Studienummer	NCT01093196	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=660	**Intervensjon**	RMd RCd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Bringhen /2019 (31)	Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial	Analyse fokusert på vedlikeholdsbehandling og på subgruppeanalyse	654
FIRST (MM-020) study			
Studienummer	NCT00689936	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=1623	**Intervensjon**	Rd kontinuerlig
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd 18 sykluser
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Bahlis /2017 (32)	Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial	Retrospektiv post hoc analyse av pasientsubgrupper	1623
Facon /2018 (33)	Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma	Sluttanalyse	1623
Lu /2017 (34)	Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial	Subanalyse av asiatiske pasienter	114

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
GERMAIN study			
Studienummer	NCT02145598	**Type studie**	RCT fase 2/3
Populasjon	NTE NDMM, n=85	**Intervensjon**	VMp + R
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	VMp + Pbo
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Brioli /2019 (35)	Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN)	Undersøke rolle av vedlikehold med etter induksjonsterapi	40
HOVON-126/NMSG21.13 study			
Studienummer		**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=143	**Intervensjon**	ITd + I
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	ITd + Pbo
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Zweegman /2020 (36)	Ixazomib-Thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial	Undersøke vedlikeholdsbehandling med ixazomib	143
MAIA study			
Studienummer		**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=737	**Intervensjon**	DRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Facon /2019 (37)	Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma	Prespesifisert foreløpig analyse	737
NCT02272803			
Type studie	RCT type 2		
Populasjon	NTE NDMM, n=90	**Intervensjon**	ERd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Kubo /2020 (38)	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: a randomized, open-label, phase 2 study in Japan	Evaluere ERd vs Rd i japanske pasienter	82
JapicCTI-152795			
Type studie	RCT type 1/2		
Populasjon	NTE NDMM, n=103	**Intervensjon**	TMp
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Mp
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Suzuki /2019 (39)	Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation	Bestemme anbefalt dose thalidomid kombinert med Mp	103

Vedlegg 5

RRMM – systematiske oversikter

Chen et al (42)	**Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis**	
Forfattere	Runzhe Chen, Yujie Wang, Chengxin Luan, Chong Gao, Xiaoping Zhang, Baoan Chen	
År	2017	
Tidsskrift	Journal of Cancer	
Publikasjoner: 8 stk	**RCT** Leleu *et al*; 2013 (Frankrike, n=84, San *et al*; 2013 (Australia, Europa, N. Amerika, Russland, n=302) Richardson *et al*; 2014 (N. Amerika, n=221) Baz *et al*; 2016 (USA, n=70)	**Ikke-RCT** Lacy *et al*; 2009 (USA, n=60) Lacy *et al*; 2010 (USA, n=34) Lacy *et al*; 2011 (USA, n=70) Leleu *et al*; 2015 (Frankrike, n=50)
Follow-up		
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM	
Intervensjon	**Pomalidomid**, n=891	
Komparator		
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), fullstendig respons (complete response; CR), uønskede hendelser	
Resultater		
Samlet total respons (OR) effektstørrelse (95% CI)	0.35 (0.27, 0.43)	
Samlet fullstendig respons (CR) effektstørrelse (95% CI)	0.02 (0.01, 0.03)	
Konklusjon	"Further studies would be required to address the more concrete mechanisms of pomalidomide for MM. Though the pooled **ORR and CR in our analysis demonstrated some advantages of pomalidomide** for those patients even refractory to bortezomib and lenalidomide, **the sample size is small**, so the conduction of more prospective RCTs with larger samples to assess the proper place of pomalidomide for single agent or combined with other agents in RRMM is necessary, and toxicities of pomalidomide should also be carefully monitored. What's more, whether pomalidomide can be extended to newly diagnosed or more advanced MM or other hematological malignancies require further studying."	

Gao et al (43)	Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials		
Forfattere	Xiao Gao, Linjing Shen, Xiang Li, Jiaying Liu		
År	2019		
Tidsskrift	Experimental and therapeutic medicine		
Publikasjoner: 19 stk, hvorav 11 stk omhandler panobinostat	**Panobinostat** Isoda *et al*; 2018 (Japan, fase 1, **FVd**, n=10) Popat *et al*; 2016 (UK, fase 1-2, **FVTd**, n=46) San-Miguel *et al*; 2013 (USA, fase 1b, **FV**, n=62) Offidani *et al*; 2012 (Italia, fase 2, **FMTd**, n=12+19) Berdeja *et al*; 2015 (USA, fase 1-2, **FK**, n=44) Berenson *et al*; 2014 (USA, fase 1-2, **FM**, n=40) Richardson *et al*; 2013 (USA, fase 1-2, **FVd**, n=55) Wolf *et al*; 2012 (USA, fase 2, **F**, n=38) Baertsch *et al*; 2018 (Tyskland, **FVd**, n=24) San-Miguel *et al*; 2014 (USA, fase 3, **FVd + PboVd**, n=387+381) Chari *et al*; 2017 (USA, fase 2, **FRd**, n=27)		
	Vorinostat Sanchez *et al*; 2016 (USA, fase 2b, **VorRd**, n=25) Vesole *et al*; 2015 (USA, fase 1, **VorKRd**, n=17) Voorhees *et al*; 2017 (USA, fase 1, **VorVPLD**, n=32) Weber *et al*; 2012 (USA, fase 1, **VorV**, n=34) Dimopoulos *et al*; 2013 (USA, fase 3, **VorV + PboV**, n=317 + 320) Badros *et al*; 2009 (USA, fase 1, **VorV**, n=23)		
	Ricolinostat Vogl *et al*; 2017 (USA, fase 1-2, **Rico + RicoVd**, n=15 + 57 + 20 + 24) Yee *et al*; 2016 (USA, fase 1b, **RicoRd**, n=38) F: panobinostat (Farydak), V: bortezomib (Velcade), d: deksametason, T: thalidomid, R: lenalidomid (Revlimid), M: melfalan, K: carfilzomib (Kyprolis), Pbo: placebo, Vor: vorinostat, PLD: pegylert liposomalt doxorubicin, Rico: ricolinostat		
Follow-up			
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM		
Intervensjon	Behandling med histondeacetylasehemmere, som f.eks**.** vorinostat, **panobinostat** (n=891)**,** og/eller ricolinostat,		
Komparator			
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), uønskede hendelser		
Resultater	**Panobinostat**	**Vorinostat**	**Ricolinostat**
Samlet total responsrate (ORR) effektstørrelse (95% CI)	0.64 (0.61, 0.68)	0.51 (0.46, 0.55)	0.38 (0.29, 0.48)
Konklusjon	"In conclusion, **panobinostat-containing regimens were effective in treating patients with RRMM**, but **ricolinostat and vorinostat-containing regimens did not yield satisfactory results** for patients with RRMM. Additionally, lenalidomide-refractory patients may benefit from HDACi treatment more than patients with bortezomib-refractory. However, a **longer follow-up period is required to investigate crucial study endpoints of PFS and OS.**"		

Shah et al (44)	Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials	
Forfattere	Chintan Shah, Rohit Bishnoi, Yu Wang, Fei Zou, Harini Bejjanki, Samip Master, Jan S. Moreb	
År	2018	
Tidsskrift	Oncotarget	
Publikasjoner: 14	**Fase 3 studier (RCT)** Dimopoulos *et al*; 2016 (ENDEAVOUR, **Kd + Vd**, n=464 + 465) Hajek *et al*; 2017 (FOCUS, **K + p/d**, n=157 + 158) Stewart *et al*; 2015 (ASPIRE, **KRd + Rd**, n=396 + 396)	
	Fase 2 studier Lendvai *et al*; 2014 (**K**, n=42) Siegel *et al*; 2012 (**K**, n=257) Jagannath *et al*; 2012 (**K**, n=46) Wang *et al*; 2013 (**KRd**, n=84) Vij *et al*; 2012 (**K**, n=35) Vij *et al*; 2012 (**K**, n=126) Badros *et al*; 2013 (**Kd**, n=47)	
	Fase 1-2 studier Watanabe *et al*; 2016 (**Kd**, n=50) Berenson *et al*; 2016 (**Kd**, n=104) Berdeja *et al*; 2015 (**FK**, n=42) Berenson *et al*; 2014 (**K***, n=37) K: carfilzomib (Kyprolis), d: deksametason, V: bortezomib (Velcade), p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), F: panobinostat (Farydak), K*: carfilzomib i ulike kombinasjoner med diverse legemidler (thalidomid, lenalidomid, pegylert liposomalt doxorubicin, glukokortikoider, cyclofosfamid, metylprednison, bendamustin)	
Follow-up		
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM (som har relapsert etter minst 1 behandlingslinje), n=2906	
Intervensjon	Behandling med **carfilzomib**, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler	
Komparator		
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), klinisk nytterate (clinical benefit rate), uønskede hendelser	
Resultater 1	**Fase 3 studier**	**Fase 1-2 og fase 2 studier**
Samlet total responsrate (ORR) proporsjon (95% CI)	0.6220 (0.2696, 0.9134)	0.4101 (0.2744, 0.5529)
Clinical benefit rate proporsjon (95% CI)	0.7051 (0.3893, 0.9389)	0.5219 (0.3871, 0.6552)
Resultater 2	**Monoterapi (alle studier)**	**Kombinasjonsterapi (alle studier)**
Samlet total responsrate (ORR) % (95% CI)	24.10 (16.24, 32.91)	69.66 (59.67, 78.80)
Clinical benefit rate % (95% CI)	35.16 (25.53, 45.41)	77.92 (69.85, 85.07)
Konklusjon	"In conclusion, our analysis shows treatment with **Carf based regimens offers significantly better response rates and survival rates with an acceptable safety profile in patients with RRMM**. **Combination regimens compared to single-agent Carf and high versus standard dose seem to offer better response rates with an acceptable toxicity profile**. Moreover, Carf seems to be efficacious irrespective of the cytogenetics and ISS stage. The cumulative incidences of cardiotoxicity and HTN are higher in patients treated with Carf and the odds of developing HTN increases with the use of higher Carf dose. Finally, the incidence of peripheral neuropathy, unlike with Bort, does not seem to be an issue with Carf."	

Zou et al (45)	Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials			
Forfattere	Yandun Zou, Xiaoyan Ma, Haiying Yu, Chunling Hu, Limei Fan, Xuehong Ran			
År	2017			
Tidsskrift	Oncotarget			
Publikasjoner: 37 (inndelt etter legemiddel; noen er listet flere ganger)	**Pomalidomid (ulike doser: 2 mg og 4 mg og sykluser: 21/28 og 28/28)** Richardson *et al*; 2014 (**P**, n=108) Richardson *et al*; 2013 (**P**, n=38) Miguel *et al*; 2013 (**Pd(lav)**, n=302) Lacy *et al*; 2011 (**Pd(lav)**, n=25+35) Lacy *et al*; 2010 (**Pd(lav)**, n=34) Richardson *et al*; 2014 (**Pd(lav)**, n=113) Leleu *et al*; 2013 (**Pd(lav)**, n=?) Lacy *et al*; 2009 (**Pd(lav)**, n=60) Leleu *et al*; 2015 (**Pd(lav)**, n=50) Matsue *et al*; 2015 (**Pd(lav)**, n=12) Baz *et al*; 2016 (**Pd(lav)**, n=36) Baz *et al*; 2016 (**PCd**, n=10) Baz *et al*; 2016 (**PCd**, n=34) Shah *et al*; 2015 (**OPd**, n=?) Shah *et al*; 2015 (**OPd**, n=?) Mark *et al*; 2012 (**ClaPd**, n=46) Mark *et al*; 2013 (**ClaPd**, n=?) Shah *et al*; 2012/2015 (**KPd**, n=32) Shah *et al*; 2013 (**KPd**, n=72) Larocca *et al*; 2013 (**PCp**, n=55) Lacy *et al*; 2014 (**PVd**, n=47) Mikhael *et al*; 2013 (**PVd**, n=16) Richardson *et al*; 2013 (**PVd**, n=?)			
	Carfilxomib Vij *et al*; 2012 (**K**, n=35) Vij *et al*; 2012 (**K**, n=129) Siegel *et al*; 2012 (**K**, n=266) Jagannath *et al*; 2012 (**K**, n=46) Jakubowiak *et al*; 2013 (**K**, n=167+62) Badros *et al*; 2013 (**K**, n=50) Hajek *et al*; 2015 (**K**, n=33) Papadopoulos *et al*; 2015 (**K**, n=157) Lendvai *et al*; 2014 (**K**, n=44) Kaufman *et al*; 2014 (**KF**, n=46) Berdeja *et al*; 2015 (**KF**, n=44) Papadopoulos *et al*; 2015 (**Kd**, n=22) Berenson *et al*; 2014 (**Kd**, n=?) Dimopoulos *et al*; 2015 (**Kd**, n=?) Niesvizky *et al*; 2013 (**KRd**, n=40) Stewart *et al*; 2015 (**KRd**, n=84) Shan *et al*; 2012/2015 (**KPd**, n=32) Vesole *et al*; 2014 (**KVorRd**, n=17) Berenson *et al*; 2014 (**?**, n=38)			
	P: pomalidomid, d: deksametason, d(lav): lavdose dekasmetason, C: cyclofosfamid, F: panobinostat (Farydak), O: oprozomib, Cla: klaritromycin, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, V: bortezomib (Velcade), R: lenalidomid (Revlimid), Vor: vorinostat,			
Follow-up				
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM som tidligere har blitt behandlet med bortezomib og/eller lenalidomid			
Intervensjon	Behandling med **carfilzomib** eller **pomalidomid**, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler			
Komparator				
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR)			
Resultater	**Carfilzomib alene**	**Carfilzomib kombinasjon**	**Pomalidomid alene**	**Pomalidomid kombinasjon**
Samlet total responsrate (ORR) rate ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.36)	0.61 (0.55, 0.69)	0.19 (0.17, 0.22)	0.45 (0.37, 0.54)
Konklusjon	"**Pomalidomide/Carfilzomib plus dexamethasone seemed to attain a superior response rate compared with pomalidomide/carfilzomib single-agent**. Furthermore, the **combination of pomalidomide, bortezomib and dexamethasone resulted in a much higher response rate compared with pomalidomide plus dexamethasone regimen**. These results required validation in future."			

Botta et al (46)	Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients
Forfattere	Cirino Botta, Domenico Ciliberto, Marco Rossi, Nicoletta Staropoli, Maria Cucè, Teresa Galeano, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone
År	2017
Tidsskrift	Blood Advances

Studier: 19 stk

Studie ID	År	n	Behandling arm 1	Behandling arm 2
VANTAGE 088	2013	637	VorV	V
DOXIL-MMY-3001	2007	646	PLD-V	V
NTC00401843	2015	281	SV	V
MMY 3021	2011	222	Vsc	V
AMBER	2012	102	VBev	V
ENDEAVOR	2015	929	Kd	Vd
PANORAMA 1	2014	768	FVd	Vd
CASTOR	2016	498	DVd	Vd
NTC01478048	2016	152	EVd	Vd
NTC00602511	2012	131	Td	Vd
MM-010	2007	351	Rd	d
MM-009	2007	353	Rd	d
APEX	2009	669	V	d
OPTIMUM	2012	499	T	d
ASPIRE	2014	792	KRd	Rd
ELOQUENT-2	2015	646	ERd	Rd
TOURMALINE-MM1	2015	772	IRd	Rd
POLLUX	2016	569	DRd	Rd
MMVAR/IFM 2005-04	2012	269	VTd	Td

Bev: bevacizumab, d: deksametason, D: datatumumab, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, R: lenalidomid (Revlimid), S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vsc: subkutant administrert V, Vor: vorinostat

Populasjon	Pasienter med RRMM
Intervensjon	Nye terapier for RRMM
Komparator	Bortezomib og immunmodulerende imid-legemidler (thalidomid/lenalidomid), med/uten deksametason
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (≥CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)

Resultater (random effects model) Resultater hentet fra forest-plot. NMA: mye mer data

Vs standard behandling = bortezomib (V) m/u deksametason (d)			***Vs standard behandling = IMiD***		
Behandling	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**OS** hazard ratio (95% CrI)	**Behandling**	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**OS** hazard ratio (95% CrI)
V + HDACis	0.70 (0.57, 0.85)	0.87 (0.72, 1.05)	V	1.03 (0.70, 1.53)	1.43 (0.97, 2.12)
V + mABs	0.54 (0.29, 0.98)	0.71 (0.48, 1.04)	IMiDs + mABs	0.52 (0.28, 0.96)	0.74 (0.60, 0.92)
V + andre	0.73 (0.60, 0.90)	1.04 (0.76, 1.43)	PIs + IMiDs	0.69 (0.60, 0.78)	0.76 (0.62, 0.93)
K	0.53 (0.44, 0.64)	0.79 (0.58, 1.08)			
IMiDs	0.97 (0.65, 1.44)	0.85 (0.53, 1.37)			

mABs: bevacizumab, daratumumab, elotuzumab, siltuximab; HDACis: panobinostat, vorinostat; IMiDs: lenalidomid, thalidomid; PIs: bortezomib, carfilzomib, ixazomib;

Konklusjon	"To the best of our knowledge, this is the first NMA on RRMM that includes all regimens currently evaluated in randomized trials in MM. Our findings suggest that a **3-drug regimen containing the lenalidomide-dexamethasone backbone, preferentially combined with anti-MM mAbs daratumumab or elotuzumab, has the highest probability of being ranked as the best treatment in this setting**, underlying the role of immunotherapy in MM. Prospective randomized trials are eagerly awaited to clarify the optimal sequencing of treatments for MM."

Mushtaq et al (47)	Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials
Forfattere	Adeela Mushtaq, Ahmad Iftikhar, Hamza Hassan, Midhat Lakhani, FNU Sagar, Ahmad Kamal, Umar Zahid, Zeeshan Ali, Faryal Razzaq, Muhammad Abu Zar, Syeda Fatima Hassan, Ahmad Safdar, Sreejata Raychaudhuri, Faiz Anwer
År	2019
Tidsskrift	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia
Publikasjoner: 35	Dimipoulos *et al*; 2018 (**Pd(l)**, n=81) Ailawadhi *et al*; 2017 (**Pd(l)**, n=345) Siegel *et al*; 2017 (**Pd(l)**, n=51) Dimopoulos *et al*; 2016 (**Pd(l)**, n=682) Hagiwara *et al*; 2016 (**Pd(l)**, n=36) Cavo *et al*; 2016 (**Pd(l)**, n=219) Dimopoulos *et al*; 2015 (**Pd(l) + d(h)**, n=455) Palumbo *et al*; 2015 (**Pd(l)**, n=604) Weisel *et al*; 2014 (**Pd(l)**, n=456) Richardson *et al*; 2014 (**Pd(l) + P**, n=221) Leleu *et al*; 2014 (**Pd(l)**, n=50) Vij *et al*; 2013 (**Pd(l)**, n=113) Leleu *et al*; 2013 (**P21/28-d(l) + P28/28-d(l)**, n=84) Lacy *et al*; 2011 (**P2d(l) + P4d(l)**, n=70) Lacy *et al*; 2010 (**Pd(l)**, n=34) Lacy *et al*; 2009 (**Pd(l)**, n=60) Weisel *et al*; 2017 (**Pd(l) + PCd(l)**, n=60) Chari *et al*; 2016 (**PCd**, n=28) Baz *et al*; 2016 (**Pd + PCd**, n=70) Larocca *et al*; 2013 (**PCp**, n=69) Mark *et al*; 2012 (**ClaPd(l)**, n=52) Cohen *et al*; 2017 (**P-PLDd(l)**, n=68) Berenson *et al*; 2015 (**P-PLDd(l)**, n=68) Sivaraj *et al*; 2017 (**BenPd(l)**, n=38) Gasparetto *et al*; 2015 (**BenPd(l)**, n=25) Paludo *et al*; 2017 (**PVd(l)**, n=50) Lacy *et al*; 2014 (**PVd(l)**, n=50) Krishnan *et al*; 2017 (**Pld(l)**, n=25) Jakubowiak *et al*; 2017 (**PKd(l)**, n=65) Rosenbaum *et al*; 2016 (**PKd**, n=55) Shah *et al*; 2013 (**PKd**, n=72) Chari *et al*; 2017 (**PDd(l)**, n=103) Abdallah *et al*; 2017 (**PDd(l)**, n=20) Badros *et al*; 2017 (**PemPd(l)**, n=48) Raje *et al*; 2016 (**RicPd**, n=96) Ben: bendamustine, C: cyclofosfamid, Cla: klaritromycin, d: deksametason, (l): lavdose, (h). høydose, D: daratumumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, Pem: pembrolizumab, PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, P: pomalidomid, P2: 2 mg pomalidomid, P4: 4 mg pomalidomid, Ric: ricolinostat, V: bortezomib (Velacde), 21/28: pomalidomid gitt dag 1-21 i en 28 dagers syklus, 28/28: pomalidomid gitt dag 1-28 i en 28 dagers syklus.
Populasjon	Pasienter med RRMM
Intervensjon	Pomalidomid som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler for RRMM
Komparator	Samme som over
Utfallsmål i studien	Total responsrate (ORR: overall response rate), total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)

Resultater

Behandling	**Responsrate (ORR)** event rate (upper, lower limit)	**OS** gjennomsnitt	**PFS** gjennomsnitt
Legemiddelregime dobbel	0.357 (0.317, 0.400) = 35.7%	14.37 mnd	6.1 mnd
Legemiddelregime trippel	0.619 (0.570, 0.666) = 61.9%		
BenPd	0.742 (0.583, 0.855) =74.2%	15.4 mnd	7 mnd
PVd	0.835 (0.717, 0.910) =83.5%	-	15.7 mnd
PKd	0.771 (0.670, 0.848) =77.1%	12 mnd (1 studie)	15.3 mnd
PCd	0.594 (0.465, 0.711) =59.4%	16.8 mnd (1 studie)	9.5 mnd
PDad	0.645 (0.493, 0.772) =64.5%	17.5 mnd	8.8 mnd
P-PLDd	0.329 (0.208, 0.456) =32.9%	-	4.2 mnd
Samlet trippelregime	0.654 (0.597, 0.706) =65.4%		

Konklusjon	"**Three-drug combinations of Pom yield double the response rates compared to the 2-drug combination of Pom+LoDex**. Among 3-drug combinations, **bortezomib+Pom+LoDex and CFZ+Pom+LoDex seem to produce better outcomes**. Prospective head-to-head trials should be performed to identify the best treatment option among the commonly used drugs for RRMM. Several trials involving various mAbs like nivolumab, daratumumab, elotuzumab, isatuximab, and pembrolizumab in combination with Pom + LoDex are currently ongoing**. Pom has an acceptable safety profile**. The most common treatment-emergent AEs were myelotoxicity and infections, which may be effectively managed with supportive care and dose modifications."

Sun et al (48)	Triplet versus doublet combination regimens for the treatment ofrelapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials	
Forfattere	Zhiqiang Suna, Fang Zhengb, Suwan Wuc, Yanjuan Liud, Hehe Guod, Yichen Liuda	
År	2017	
Tidsskrift	Critical Reviews in Oncology/Hematology	
Publikasjoner: 5	Moreau *et al*; 2016 (**IRd + PboRd**, n=772) Stewart *et al*; 2015 (**KRd + Rd**, n=792) Lonial *et al*; 2015 (**ERd + Rd**, n=646) San Miguel *et al*; 2014 (**FVd + PboVd**, n=768) Garderet *et al*; 2012 (**VTd + Td**, n=269) d: deksametason, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), F: panobinostat (Farydak), Pbo: placebo, V: bortezomib (Velacde),	
Populasjon	Pasienter med RRMM	
Intervensjon	Triple og doble legemiddelregimer til behandling av RRMM i fase 3 studier	
Komparator	Samme som over	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (≥CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)	
Resultater trippelregime vs dobbelregime **OBS!** HR<1 favoriserer trippelregime, HR>1 favoriserer dobbelregime. RR >1 favoriserer trippelregime, RR <1 favoriserer dobbelregime		
OS hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94) (3 studier)	
PFS hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.62, 0.74) (5 studier)	
ORR risk ratio (95% CI)	1.19 (1.10, 1.27) (5 studier)	
VGPR risk ratio (95% CI)	1.44 (1.17, 1.77) (5 studier)	
CR risk ratio (95% CI)	1.76 (1.04, 2.97) (5 studier)	
Konklusjon	"In conclusion, our meta-analysis demonstrates that **triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets**, though the **risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets**. The pooled estimates of response and survival **strongly favor triplets in the RRMM patients**. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings."	

Weisel et al (49)	A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis		
Forfattere	Katja Weisel, Pieter Sonneveld, Andrew Spencer, Meral Beksac, Maria Rizzo, Yingxin Xu, Kyle Fahrbach, Maren Gaudig, Mary Slavcev, Lindsay Dearden, Annette Lam		
År	2018		
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma		
Studier: 7 primær publikasjoner (+ 45 sekundærpublikasjoner)	**Studie ID**	**Behandling arm 2**	**Behandling arm 2**
	CASTOR	Daratumumab + bortezomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	ENDEAVOR	Carfilzomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	PANORAMA 1	Panobinostat + bortezomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	VCD phase III	Cyclofosfamid + bortezomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	CA204-009	Elotuzumab + bortezomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	MMVAR-Velacde	Thalidomid + bortezomib + deksametason	Bortezomib + deksametason
	Nordic Myeloma Study	Thalidomid + deksametason	Bortezomib + deksametason
Populasjon	Pasienter med RRMM		
Intervensjon	IMiD-frie kombinasjonsbehandlinger (uten immunmodulerende imid-legemidler som f.eks. lenalidomid)		
Komparator	Samme som over		
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate)		

Resultater (random effects model) Resultater hentet fra forest-plot. NMA: mye mer data

Behandling vs komparator	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**OS** hazard ratio (95% CrI)
DVd vs Vd	0.33 (0.26, 0.42)	0.63 (0.42, 0.95)
DVd vs CVd	0.46 (0.26, 0.82)	0.54 (0.24, 1.23)
DVd vs FVd	0.48 (0.35, 0.65)	0.67 (0.43, 1.05)
Kd vs Vd	0.53 (0.44, 0.65)	0.79 (0.58, 1.08)
DVd vs Kd	0.62 (0.45, 0.86)	0.80 (0.48, 1.34)
FVd vs Vd	0.69 (0.58, 0.83)	0.94 (0.78, 1.14)
CVd vs Vd	0.71 (0.43, 1.18)	1.17 (0.57, 2.41)
Kd vs CVd	0.75 (0.43, 1.29)	0.67 (0.31, 1.47)
Kd vs FVd	0.77 (0.59, 1.00)	0.84 (0.58, 1.21)
FVd vs CVd	0.97 (0.57, 1.67)	0.80 (0.38, 1.69)

C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak),K: carfilzomib (Kyprolis), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),

Konklusjon	"These findings provide policy-makers and clinicians with important evidence regarding the comparative effectiveness of different IMiD-free treatment regimens in patients with RRMM who have received at least one prior LOT. **This NMA demonstrates the value of daratumumab as a treatment option in combination with Vd, with respect to treatment response and survival advantages over other relevant IMiD-free treatments**. Results from the subgroup analyses based on treatment history were largely consistent with the base case, with additional benefits being observed for patients treated with DVd who received one prior LOT. This review includes the most comprehensive evidence base available; therefore, the results can be considered generalizable to the broader RRMM population for whom an IMiD-free regimen is suitable."

Zhang et al (50)	Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma			
Forfattere	Tiantian Zhang, Sen Wang1, Tengfei Lin, Jingmei Xie, Lina Zhao, Zhuoru Liang, Yangqiu Li, Jie Jiang			
År	2017			
Tidsskrift	Oncotarget			
Studier: 11 stk (62 publikasjoner)	**Studie ID**	**Fase**	**Arm 1, n**	**Arm 2, n**
	NCT01478040	2	EVd, n=77	Vd, n=75
	ELOQUENT-2	3	ERd, n=321	Rd, n=325
	1703	2	ERd (10 mg), n=36	ERd (20 mg), n=37
	NCT01632150	2	ETd, n=40	
	NCT00726869	1	EV, n=28	
	NCT00742560	1b	ERd, n=29	
	NCT00425347	1	E, n=35	
	CASTOR	3	DVd, n=240	Vd, n=234
	POLLUX	3	DRd, n=286	Rd, n=283
	GEN501	2	D (8 mg), n=30	D (16 mg), n=42
	GEN501	1	D, N=32	
	SIRIUS	2	D, n=106	
	GEN503	2	DRd (16 mg), n=32	DRd (2-16 mg), n=13
	NCT01998971	1b	DPd, n=77	
	d: deksametason, D: daratumumab, E: elotuzumab, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),			
Populasjon	RRMM pasienter			
Intervensjon	Behandling med **elotuzumab** eller **daratumumab**			
Komparator	Samme som over, andre legemiddelbehandlinger			
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (≥CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)			

Resultater (MYE data – NMA)		
Behandling	**ORR** (95% CI)	**At least VGPR** (95% CI)
Elotuzumab total	0.60 (0.29, 0.91)	0.29 (0.15, 0.44)
Trippelregime med Elotuzumab	0.73 (0.61, 0.84)	0.38 (0.27, 0.48)
Dobbelregime med Elotuzumab	0.48 (0.29, 0.67)	0.07 (-0.02, 0.17)
Singelregime med Elotuzumab	0.0 (-0.03, 0.06)	0.0 (-0.03, 0.06)
Daratumumab total	0.54 (0.33, 0.76)	0.35 (0.13, 0.57)
Trippelregime med Daratumumab	0.81 (0.71, 0.91)	0.59 (0.44, 0.75)
Singelregime med Daratumumab	0.22 (0.10, 0.33)	0.06 (0.00, 0.11)

Konklusjon	"The unique mechanism of action of **daratumumab** and the minimal toxicity of this agent suggest that **it may be the most effective of these agents for RRMM treatment**. The treatment against MM is continuously evolving due to the development of new mAbs, especially CD38 and PD1 (Table 6). Future clinical studies of these new agents will reveal which combinations are the most effective for maintenance therapy, newly diagnosed multiple myeloma, and RRMM."

Maiese et al (51)	Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis				
Forfattere	Eric M. Maiese, Claire Ainsworth, Jean-Gabriel Le Moine, Outi Ahdesmäki, Judith Bell, Emma Hawe				
År	2018				
Tidsskrift	Clinical Therapeutics				
Studier: 27 (108 publikasjoner) Grått: Nettverk 1 Uten farge: Nettverk 2	**Studie ID**	**Arm 1, n**	**Arm 2, n**	**Arm 3, n**	**Arm 4, n**
	AMBER	V, n=53	BevV, n=49		
	APEX	V, n=333	d, n=336		
	ASPIRE	KRd, n=396	Rd, n=396		
	CREST	V (1.0 mg/m^2), n=28	V (1.3m/m^2), n=26		
	DOXIL-MMY-3001	V, n=322	VDox, n=324		
	ELOQUENT-2	ERd, n=321	Rd, n=325		
	IFM2009-02	P (21 dager)-d, n=43	P (28 dager)-d, n=41		
	MM-002	Pd, n=113	P, n=108		
	MM-003	Pd, n=302	d, n=135		
	MM09	Rd, n=177	d, n=176		
	MM10	Rd, n=176	d, n=175		
	MMY-3021	V (i.v.), n=74	V (s.c.), n=148		
	OPTIMUM	d, n=126	T (100 mg), n=121	T (200 mg), n=122	T (400 mg), n=130
	POLLUX	DRd, n=286	Rd, n=283		
	TOURMALINE-MM1	IRd, n=360	Rd, n=362		
	TOURMALINE-MM1	IRd, n=57	Rd, n=58		
	VANTAGE-088	VorV, n=317	V, n=320		
	NCT00401843	SV, n=142	V, n=144		
	NCT01319422	P(2 mg)-d, n=20	P(4 mg)-d, n=20		
	NCT01432600	Pd, n=36	PCd, n=34		
	Hazarika et al 2008 1	Rd, n=170	d, n=171		
	Hazarika et al 2008 2	R, n=176	d, n=175		
	Yakoub-Agha et al	T (100 mg), n=205	T (400 mg), n=195		
	CASTOR	DVd, n=251	Vd, n=247		
	ENDEAVOR	Kd, n=464	Vd, n=465		
	NCT00813150	CVd, n=?	Vd, n=?		
	PANORAMA-1	FVd, n=387	Vd, n=381		
	Bev: bevacizumab, C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, Dox: doksirubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomid, R: lenalidomid (Revlimid), S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vor: vorinostat				
Populasjon	Tidligere behandlede pasienter (pasienter med RRMM)				
Intervensjon /komparator	Monoterapi eller kombinasjonsterapi med bortezomib, karfilzomib, daratumumab, **elotuzumab**, filnaesib, isatuximab, ixazomib, lenalidomid, marizomib, oprozomib, panobinostat, poalidomid, ricolinostat, thalidomid, eller vorinostat, i tillegg til deksametason, doksorubicin og cyclofosfamid.				
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total responsrate (ORR: overall response rate)				
Resultater					
Behandling	**PFS** hazard ratio (95% CrI)		**Behandling**	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	
DRd vs KRd	0.60 (0.43, 0.82)		DVd vs Vd	0.31 (0.24, 0.39)	
DRd vs ERd	0.59 (0.42, 0.82)		DVd vs Kd	0.59 (0.42, 0.82)	
DRd vs IRd	0.58 (0.41, 0.81)		DVd vs FVd	0.49 (0.36, 0.67)	
DRd vs Rd	0.41 (0.31, 0.53)				
Konklusjon	"Our study **results suggest that daratumumab, used as combination therapy with bortezomib plus dexamethasone or lenalidomide plus dexamethasone, significantly lowers the risk of progression or death and results in a higher ORR in patients with previously treated MM than other existing therapies**. In addition, for treating first relapse, **daratumumab-based regimens exhibited significantly improved PFS**. Head-to-head RCTs should be conducted to confirm these conclusions. Similarly, should new, more mature data be available, additional analyses of overall survival, as well as additional analyses according to subgroup or treatment history, and analyses using alternative statistical methods such as fractional polynomial meta-analysis, may provide clinicians further comparative evidence to support their therapeutic decisions when managing previously treated MM."				

Luo et al (52)	Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis
Forfattere	Xian-Wu Luo, Xue-Qing Du, Jie-Li Li, Xiao-Ping Liu, Xiang-Yu Meng
År	2018
Tidsskrift	Cancer Management & Research
Publikasjoner: 29	Richardson *et al*; 2005 (**V + d**, n=627) Richardson *et al*; 2007 (**V + d**, n=627) Dimopoulos *et al*; 2007 (**Rd + d**, n=351) Orlowski *et al*; 2007 (**Vd + d**, n=646) Weber *et al*; 2007 (**Rd + d**, n=353) Chanan-Khan *et al*; 2009 (**Od + d**, n=224) Dimopoulos *et al*; 2009 (**Rd + d**, n=704) Garderet *et al*; 2012 (**VTd + Td**, n=244) Hjorth *et al*; 2012 (**Td + Vd**, n=131) Kropff *et al*; 2012 (**T + d**, n=499) Dimopoulos *et al*; 2013 (**VorV + V**, n=635) San-Miguel *et al*; 2013 (**Pd + d**, n=455) White *et al*; 2013 (**BV + V**, n=102) Morgan *et al*; 2014 (**Pd + P**, n=455) Richardson *et al*; 2014 (**Pd + P**, n=221) San-Miguel *et al*; 2014 (**FVd + Vd**, n=768) Lonial *et al*; 2015 (**ERd + Rd**, n=646) Orlowski *et al*; 2015 (**SV + V**, n=268) Stewart *et al*; 2015 (**KRd + Rd**, n=792) Dimopoulos *et al*; 2016 (**DRd + Rd**, n=557) Dimopoulos *et al*; 2016 (**Kd + Vd**, n=929) Jakubowiak *et al*; 2016 (**EVd + Vd**, n=152) Moreau *et al*; 2016 (**ERd + Rd**, n=722) Orlowski *et al*; 2016 (**PLD-V + Vd**, n=646) Palumbo *et al*; 2016 (**DVd + Vd**, n=474) San-Miguel *et al*; 2016 (**FVd + Vd**, n=768) Dimopoulos *et al*; 2017 (**ERd + Rd**, n=646) Hou *et al*; 2017 (**IRd + Rd**, n=115) Hajek *et al*; 2017 (**K + d**, n=315) B: bevacizumab, D: daratumumab (Darzalex), d: deksametason, E: elotuzumab (Empliciti), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, P: pomalidomid, S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velacde), Vor: vorinostat
Populasjon	Pasienter med RRMM
Intervensjon	RRMM-behandlinger
Komparator	Samme som over
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), non-response rate (NRR), tid til progresjon (time to progression: TTP)

Resultater (fra NMA)

Behandling	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**OS** hazard ratio (95% CrI)	**Behandling**	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**OS** hazard ratio (95% CrI)
DRd	0.14 (0.092, 0.2)	0.46 (0.28, 0.75)	Pd	0.48 (0.39, 0.59)	0.52 (0.39, 0.69)
KRd	0.26 (0.19, 0.34)	0.56 (0.42, 0.76)	BV	0.58 (0.29, 1.20)	0.54 (0.22, 1.40)
IRd	0.26 (0.20, 0.35)	0,30 (0.17, 0.54)	EVd	0.59 (0.34, 1.00)	0.64 (0.37, 1.10)
ERd	0.27 (0.20, 0.35)	0.55 (0.41, 0.74)	VorV	0.61 (0.38, 0.98)	0.73 (0.50, 1.10)
DVd	0.31 (0.18, 0.52)	0.66 (0.38, 1.10)	SV	0.68 (0.40, 1.10)	1.20 (0.76, 1.80)
Rd	0.37 (0.30, 0.45)	0.71 (0.59, 0.87)	P	0.71 (0.50, 1.00)	0.55 (0.37, 0.83)
Kd	0.41 (0.26, 0.67)	0.67 (0.46, 0.98)	T ± d	0.72 (0.53, 0.98)	0.80 (0.64, 1.00)
VTd	0.44 (0.29, 0.67)	0.56 (0.35, 0.89)	V ± d	0.78 (0.51, 1.20)	0.85 (0.69, 1.00)
FVd	0.45 (0.28, 0.73)	0.80 (0.64, 1.00)	d	1	1
PLD-V	0.46 (0.28, 0.76)	0.81 (0.62, 1.10)	K	1.1 (0.84, 1.40)	0.97 (0.79, 1.20)

Konklusjon	"In conclusion, the **combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone may currently be the most effective regimen in the population of RRMM patients**. **Triplet regimens containing daratumumab, ixazomib, carfilzomib, or elotumumab plus lenalidomide and dexamethasone can be recommended as the first-line therapies for RRMM patients**."

Van Beurden-Tan et al (53)	Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma		
Forfattere	Chrissy H.Y. van Beurden-Tan, Margreet G. Franken, Hedwig M. Blommestein, Carin A. Uyl-de Groot, Pieter Sonneveld		
År	2017		
Tidsskrift	Journal of Clinical Oncology		
Studier: 17	**Studie ID**	**Arm 1**	**Arm 2**
	GMY302	Oblimersen + deksametason (Od)	Deksametason (d)
	APEX	Bortezomib (V)	Deksametason (d)
	MM-009	Lenalidomid + deksametason (Rd)	Deksametason (d)
	MM-010	Lenalidomid + deksametason (Rd)	Deksametason (d)
	NCT00103506	Pegylert liposomalt doxorubicin + bortezomib (PLD-V)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	NCT00256776	Bortezomib + thalidomid + deksametason (VTd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	OPTIMUM	Thalidomid (T)	Deksametason (d)
	NCT00602511	Thalidomid + deksametason (Td)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	VANTAGE-088	Vorinostat + bortezomib (VorV)	Bortezomib (V)
	PANORAMA-1	Panobinostat + bortezomib + deksametason (FVd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	ASPIRE	Carfilzomib + lenalidomid + deksametason (KRd)	Lenalidomid + deksametason (Vd)
	MM-003	Pomalidomid + deksametason (Pd)	Deksametason (d)
	ELOQUENT-2	Elotuzumab + lenalidomid + deksametason (ERd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
	ENDEAVOR	Carfilzomib + deksametason (Kd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	Tourmaline-MM1	Ixazomib + lenalidomid + deksametason (IRd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
	POLLUX	Daratumumab + lenalidomid + deksametason (DRd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
	CASTOR	Daratumumab + bortezomib + deksametason (DVd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
Populasjon	Tidligere behandlede pasienter (pasienter med RRMM)		
Intervensjon	Nye legemidler til behandling av RRMM		
Komparator	Samme som over		
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS),		
Resultater (< 1: favoriserer behandling, >1: favoriserer deksametasjon)			
Behandling	**PFS** hazard ratio (95% CrI)	**Behandling**	**PFS** hazard ratio (95% CrI)
DRd	0.13 (0.09, 0.19)	FVd	0.43 (0.31, 0.56)
KRd	0.24 (0.18, 0.32)	VTd	0.47 (0.33, 0.65)
ERd	0.25 (0.19, 0.33)	Pd	0.48 (0.39, 0.6)
DVd	0.27 (0.18, 0.38)	VorV	0.52 (0.38, 0.69)
IRd	0.26 (0.19, 0.35)	Vd	0.67 (0.53, 0.84)
Kd	0.36 (0,26, 0,48)	Td	0.76 (0.64, 0.9)
Rd	0.35 (0.29, 0.43)	d	1
PLD-V	0.37 (0,26, 0.52)	Od	1.08 (0.79, 1.45)
Konklusjon	"Despite our study limitations, we believe that our results facilitate evidence-based decision making in a clinical environment in which most treatments were not compared head to head in a randomized controlled setting nor previously compared using evidence synthesis. We emphasize that it remains essential to conduct phase III RCTs to obtain more direct head-to-head evidence. Until such evidence becomes available, our results are highly important for informed decision making in everyday clinical practice."		

Zheng et al (54)	Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	
Forfattere	Yanhua Zheng, Hongyuan Shen, Li Xu, Juan Feng, Hailong Tang, Na Zhang, Xiequn Chen, Guangxun Gao	
År	2018	
Tidsskrift	Journal of Immunology Research	
Publikasjoner: 29	Palumbo *et al*; 2016 (**DVd + Vd**, n=498) Dimopoulos *et al*; 2016 (**DRd + Rd**, n=569) Lonial *et al*; 2015 (**ERd + Rd**, n=646) Dimopoulos *et al*; 2017 (**ERd + Rd**, n=646) Jakubowiak *et al*; 2016 (**EVd + Vd**, n=152) San-Miguel *et al*; 2014 (**FVd + PboVd**, n=768) San-Miguel *et al*; 2016 (**FVd + PboVd**, n=768) Dimopolous *et al*; 2013 (**VorV + PboV**, n=637) D: daratumumab (Darzalex), d: deksametason, E: elotuzumab (Empliciti), F: panobinostat (Farydak), Pbo: placebo, V: bortezomib (Velacde), Vor: vorinostat	
Populasjon	Pasienter med RRMM	
Intervensjon	Monoklonale antistoffer (MAb: daratumumab, elotuzumab) og histondeacetylasehemmere (HDACi: panobinostat, vorinostat) i kombinasjon med bortezomib eller lenalidomid, pluss deksametason	
Komparator	Samme som over, placebo	
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)	
Resultater		
Behandling	**Progresjonsfri overlevelse (PFS)** hazard ratio (95% CI)	**Total overlevelse (OS)** hazard ratio (95% CI)
MAb vs kontroll	0.52 (0.36, 0.75)	0.75 (0.60, 0.93)
HDACi vs kontroll	0.70 (0.57, 0.85)	0.87 (0.72, 1.05)
Konklusjon	"In conclusion, our meta-analysis indicated that among patients with RRMM, the regimen of MAb in combination with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone was associated with longer PFS (HR 0.83), lower incidence of PD plus SD, and lower incidence of at least grade 3 thrombocytopenia, neutropenia and sense of fatigue as compared with HDACi in combination with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone. In other words, **MAb is superior to HDACi when combined with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone from perspectives of both efficacy and safety**. However, it remains still pivotal to conduct randomized controlled phase III trials to acquire head-to-head comparison evidence, further validating our findings."	

RRMM – kliniske studier

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
ASPIRE study			
Studienummer	NCT01080391	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=792	**Intervensjon**	KRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Dimopoulos /2018 (55)	Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study	Post hoc analyse ved 18 måneder fra randomisering	792
Dimopoulos /2017 (56)	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study	Post hoc analyse i pasienter kategorisert ved alder	792
Dimopoulos /2017 (88)	Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment	Subgruppe-analyse av foreløpige resultat	792
Siegel /2018 (57)	Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Prespesifisert analyse	792
A.R.R.O.W. study			
Studienummer	NCT02412878	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=478	**Intervensjon**	Carfilzomib 1 gang per uke
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Carfilzomib 2 gang per uke
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Moreau /2018 (58)	Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study	Sammenlikne carfilzomib 1x uke med carfilzomib 2x uke	478
CASTOR study			
Studienummer	NCT02136134	**Type studie**	RCT fase 2
Populasjon	RRMM, n=499	**Intervensjon**	DVd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Vd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Spencer /2018 (59)	Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR	Post hoc analyse basert på behandlingshistorikk og lenger oppfølging	498
ELOQUENT-2 study			
Studienummer	NCT01239797	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=646	**Intervensjon**	ERd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Dimopoulos /2018 (60)	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial	Utvidet 4-års oppfølging	646
Dimopoulus /2017 (61)	Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth	Utvidet 3-års oppfølging	646
Suzuki /2017 (62)	Randomized phase 3 study of elotuzumab for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 Japanese patient subanalysis	Subanalyse i den japanske populasjonen i studien	60

Identifiserte publikasjoner 2017-2020
ELOQUENT-3 study

Studienummer	NCT02654132	**Type studie**	RCT fase 2
Populasjon	RRMM, n=157	**Intervensjon**	EPd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Pd

Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Dimopoulos /2018 (63)	Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma	Effekt og sikkerhet i pasienter som tidligere har brukt lenalidomid og en proteasomhemmer	117

ENDEAVOR study

Studienummer	NCT01568866	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=929	**Intervensjon**	Kd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Vd

Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Dimopoulos /2017 (64)	Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial	Sammenlikner OS mellom behandlingsgruppene	929
Goldschmidt /2018 (65)	Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study	Sekundæranalyse	929
Ludwig /2017 (66)	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup	Post hoc subgruppe analyse gruppert etter alder	929
Moreau /2017 (67)	Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study	Subgruppe analyse i patienter kategorisert etter antall tidligere behandlinger	929
Orlowski /2019 (68)	Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups	Oppdatert OS og sikkerhetsdata etter 6 måneder tilleggsoppfølging	929

FOCUS (PX-171-011) study

Studienummer	NCT01302392	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=315	**Intervensjon**	Carfilzomib
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Kortikosteroid ± cyclofosfamid

Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Hájek /2017 (69)	A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS)	Undersøke carfilzomib alene vs korticosteroider ± cyclofosfamid	315

ICARIA-MM study

Studienummer	NCT02990338	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=307	**Intervensjon**	IsPd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Pd

Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Attal /2019 (70)	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study	Bestemme PFS effekt av IsPd vs Pd	307

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
JCOG0904 study			
Studienummer	UMIN000003135	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=44	**Intervensjon**	Vd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Td
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Iida /2018 (71)	Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma	Evaluere mer lovende regimer med Vd og Td naïve patienter	44
KEYNOTE-183 study			
Studienummer	NCT02576977	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=249	**Intervensjon**	PePd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Pd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Mateos /2019 (72)	Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial	Uplanlagt, ad-hoc foreløpig analyse etter forespørsel fra FDA	249
OPTIMISMM study			
Studienummer	NCT01734928	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=559	**Intervensjon**	PVd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Vd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Richardson /2019 (73)	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial	Effekt og sikkerhet av trippelregime hos pasienter som tidligere har brukt lenalidomid	249
POLLUX study			
Studienummer	NCT02076009	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=569	**Intervensjon**	DRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Bahlis /2020 (74)	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study	Oppdatert effekt og sikkerhet etter >3 år oppfølging	569
Dimopoulos /2018 (75)	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX	Post hoc analyser av pasientsubgrupper	569
Suzuki /2018 (76)	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study	Subgruppeanalyse av Øst-Asiatiske pasienter med oppfølgingstid på 24.7 måneder	96
The China Continuation study			
Studienummer	NCT01564537	**Type studie**	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=115	**Intervensjon**	IRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	**Komparator**	Pbo+Rd
Forfatter/år	**Tittel**	**Hensikt**	**N**
Hou /2017 (77)	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study	Evaluere ixazomib vs placebo i en kinesisk pasientpopulasjon	249

Identifiserte publikasjoner 2017-2020					
TOURMALINE-MM1 study					
Studienummer	NCT01564537		**Type studie**	RCT fase 3	
Populasjon	RRMM, n=722		**Intervensjon**	IRd	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		**Komparator**	Pbo+Rd	
Forfatter/år	**Tittel**		**Hensikt**		**N**
Avet-Loiseau /2017 (78)	Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients		Preplanlagt analyse effekt og sikkerhet		722
Gupta /2017 (79)	Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses		Oppdatert effekt og sikkerhet etter >3 år oppfølging		722
Mateos /2017 (80)	Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1		Post hoc analyser av klinisk relevante pasientsubgrupper		722
NCT00813150					
Type studie	RCT fase 3				
Populasjon	RRMM, n=100		**Intervensjon**	VCd	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		**Komparator**	Vd	
Forfatter/år	**Tittel**		**Hensikt**		**N**
Kropff /2017 (81)	Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study		Evaluere effect av tillegg med kontinuerlig cyclofosfamid		96
EudraCT2010-021557-40					
Type studie	RCT fase 3				
Populasjon	RRMM, n=155		**Intervensjon**	VCd	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		**Komparator**	RCd	
Forfatter/år	**Tittel**		**Hensikt**		**N**
Montefusco /2020 (82)	Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse		Sammenlikne bortezomib og lenalidomid I fast-varighet terapi		155
NCT01910987					
Type studie	RCT fase 3				
Populasjon	RRMM, n=80		**Intervensjon**	Std + Vd (4x35 dager)	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		**Komparator**	Vd (8x21 dager)	
Forfatter/år	**Tittel**		**Hensikt**		**N**
Terpos /2018 (83)	Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study		Undersøke effect av gjentakende behandling med Vd		80

Vedlegg 6

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Rapport]. Oslo: Cancer Registry of Norway. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf
2. Helsedirektoratet. Myelomatose - Pakkeforløp [Pakkeforløp]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2746. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of relapsed or refractory disease [Nettside]. UpToDate [cited 19.03.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-relapsed-or-refractory-disease?search=multiple%20myeloma%20relapse&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant Consolidation plus Lenalidomide Maintenance vs. Lenalidomide Maintenance Alone in Multiple Myeloma: A Systematic Review. European journal of haematology 2017;99(6):479-88.
6. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;35(29):JCO2017726679.
7. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Frontline treatment for transplant-eligible Multiple Myeloma: a 6,474 patients network meta-analysis. Hematological oncology 2019;37(1):62-74.
8. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology 2018;4(3):343-50.
9. Su B, Zhu X, Jiang Y, Wang L, Zhao N, Ran X, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. Leukemia & lymphoma 2019;60(6):1-8.
10. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. Blood Cancer J 2020;10(3):33.
11. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet (London, England) 2019;394(10192):29-38.
12. Goldschmidt H, Mai EK, Durig J, Scheid C, Weisel KC, Kunz C, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. Leukemia 2020.
13. Horvath N, Spencer A, Kenealy M, Joshua D, Campbell PJ, Lee J-J, et al. Phase 3 study of subcutaneous bortezomib, thalidomide, and prednisolone consolidation after

subcutaneous bortezomib-based induction and autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: the VCAT study. Leukemia & lymphoma 2019;60(9):2122-33.
14. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019;37(7):589-97.
15. Holstein SA, Jung S-H, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Haematology 2017;4(9):e431-e42.
16. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guia AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. Leukemia 2017;31(9):1922-7.
17. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet (London, England) 2019;393(10168):253-64.
18. NyeMetoder. Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (ID2019_078) [Nettside]. NyeMetoder [cited 17.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-bortezomib-talidomid-og-deksametason
19. Statens Legemiddeverk. Saksbehandlingsstatus for metodevurderinger [Nettside]. Statens Legemiddelverk, [updated 09.03.2020; cited 16.03.2020]. https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/saksbehandlingsstatus-for-metodevurderinger].
20. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A Network Meta-analysis. Haematologica 2019;104(5):1026-35.
21. Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019;19(8):478-88.
22. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2019(11).
23. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. Leukemia & lymphoma 2019:1-12.
24. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. Critical reviews in oncology/hematology 2019;143:102-16.
25. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with

untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leukemia & lymphoma 2017;58(1):1-9.
26. Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. European journal of haematology 2019.
27. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. The New England journal of medicine 2018;378(6):518-28.
28. Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, Suzuki K, Min C-K, Lee JH, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial. Annals of hematology 2019;98(12):2805-14.
29. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2020;395(10218):132-41.
30. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2019;133(18):1953-63.
31. Bringhen S, D'Agostino M, Paris L, Ballanti S, Pescosta N, Spada S, et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. Haematologica 2019.
32. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. Leukemia 2017;31(11):2435-42.
33. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood 2018;131(3):301-10.
34. Lu J, Lee JH, Huang S-Y, Qiu L, Lee J-J, Liu T, et al. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. British journal of haematology 2017;176(5):743-9.
35. Brioli A, Manz K, Pfirrmann M, Hanel M, Schwarzer AC, Prange-Krex G, et al. Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN). Journal of cancer research and clinical oncology 2019.
36. Zweegman S, Stege CAM, Haukas E, Schjesvold FH, Levin M-D, Waage A, et al. Ixazomib-Thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial. Haematologica 2020.
37. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. The New England journal of medicine 2019;380(22):2104-15.
38. Kubo K, Hori M, Ohta K, Handa H, Hatake K, Matsumoto M, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: a randomized, open-label, phase 2 study in Japan. International journal of hematology 2020;111(1):65-74.

39. Suzuki K, Doki N, Meguro K, Sunami K, Kosugi H, Sasaki O, et al. Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation. International journal of hematology 2019;110(4):447-57.
40. NyeMetoder. Daratumumab, lenalidomid og deksametason - Indikasjon II (ID2019_079) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-lenalidomid-og-deksametason-indikasjon-ii
41. NyeMetoder. Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison (ID2018_007) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-darzalex-bortezomib-melfalan-og-prednison
42. Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer 2017;8(10):1801-8.
43. Gao X, Shen L, Li X, Liu J. Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. Experimental and therapeutic medicine 2019;18(2):1057-68.
44. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget 2018;9(34):23704-17.
45. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of 37 trials. Oncotarget 2017;8(24):39805-17.
46. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood advances 2017;1(7):455-66.
47. Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, Lakhani M, Sagar F, Kamal A, et al. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019;19(7):447-61.
48. Sun Z, Zheng F, Wu S, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2017;113:249-55.
49. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Leukemia & lymphoma 2019;60(1):1-12.
50. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncotarget 2017;8(20):34001-17.
51. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics 2018;40(3):480-.
52. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res 2018;10:2817-23.

53. van Beurden-Tan CH, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;35(12):JCO2016711663.
54. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Immunol Res 2018;2018:7646913.
55. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos M-V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. Journal of hematology & oncology 2018;11(1):49.
56. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. British journal of haematology 2017;177(3):404-13.
57. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018;36(8):728-34.
58. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. The Lancet Oncology 2018;19(7):953-64.
59. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018;103(12):2079-87.
60. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer 2018;124(20):4032-43.
61. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. British journal of haematology 2017;178(6):896-905.
62. Suzuki K, Sunami K, Ohashi K, Iida S, Mori T, Handa H, et al. Randomized phase 3 study of elotuzumab for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 Japanese patient subanalysis. Blood cancer journal 2017;7(3):e540.
63. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England journal of medicine 2018;379(19):1811-22.
64. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2017;18(10):1327-37.

65. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng W-J, Joshua D, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia & lymphoma 2018;59(6):1364-74.
66. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng W-J, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Leukemia & lymphoma 2017;58(10):2501-4.
67. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia 2017;31(1):115-22.
68. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019;19(8):522-30.e1.
69. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosinol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). Leukemia 2017;31(1):107-14.
70. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet (London, England) 2019;394(10214):2096-107.
71. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer science 2018;109(5):1552-61.
72. Mateos M-V, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Haematology 2019;6(9):e459-e69.
73. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2019;20(6):781-94.
74. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia 2020.
75. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018;103(12):2088-96.
76. Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, Okamoto S, Shinagawa A, Matsumoto M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study. Blood cancer journal 2018;8(4):41.

77. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. Journal of hematology & oncology 2017;10(1):137.
78. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood 2017;130(24):2610-8.
79. Gupta N, Yang H, Hanley MJ, Zhang S, Liu R, Kumar S, et al. Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses. Targeted oncology 2017;12(5):643-54.
80. Mateos M-V, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. Haematologica 2017;102(10):1767-75.
81. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. Annals of hematology 2017;96(11):1857-66.
82. Montefusco V, Corso A, Galli M, Ardoino I, Pezzatti S, Carniti C, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse. British journal of haematology 2020.
83. Terpos E, Gobbi M, Potamianou A, Lahaye M, Couturier C, Cavo M. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study. European journal of haematology 2018;100(1):10-9.
84. NyeMetoder. Daratumumab, lenalidomid og deksametason (ID2017_010) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-lenalidomid-og-deksametason
85. NyeMetoder. Pomalidomid (Imnovid) (ID2017_042) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-imnovid
86. NyeMetoder. Pomalidomid, bortezomib og dexametason (ID2019_024) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-bortezomib-og-dexametason
87. NyeMetoder. Pomalidomid, bortezomib og dexametason (ID2018_126) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-bortezomib-og-dexametason
88. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood cancer journal 2017;7(4):e554.

Saksnummer: 064**B**-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder
Dato:	26.2.2020

ID2019_122: Mottatt ny klage på beslutning i Bestillerforum 27.01.2020

Se vedlagt e-post fra Fredrik Schjesvold datert 26.02.2020 angående behandlingen av ID2019_122 i Bestillerforum RHF 27.01.2020. Se **vedlegg** 064B-20.

Protokoll fra Bestillerforum RHF 24.02.2020:
Sak 044-20 ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.
Klage på beslutning i Bestillerforum 27.01.2020, sak 002-20.

Det er foreløpig ikke søkt om markedsføringstillatelse for metoden.

Beslutning:
Folkehelseinstituttets kartleggingsoversikt i forbindelse med den fullstendige metodevurderingen på myelomatose (ID2019_072) forventes ferdigstilt i mars. Forslaget vil da tas opp igjen til vurdering.

Protokoll fra Bestillerforum RHF 27.01.2020:
Sak 002-20 Forslag: ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.

Det er ønskelig at metoden kan inngå i den fullstendige metodevurderingen på myelomatose (ID2019_072). Folkehelseinstituttet har etter dialog med Bestillerforum RHF (sak 219-19) startet arbeidet med en kartleggingsoversikt som skal danne grunnlag for presisering og avgrensing av det videre arbeid med den fullstendige metodevurderingen.

Beslutning:
Folkehelseinstituttet tar med metoden inn i sitt arbeid med å lage en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Vedlegg - SAK 064B-20

ID2019_122: Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Mottatt e-post.

E-post fra: Fredrik Schjesvold fredrikschjesvold@gmail.com
E-post til nyemetoder@helsesorost.no
Dato: 26.2.2020

Jeg ønsker å protestere igjen på denne avgjørelsen.
Uavhengig av om denne metoden blir tatt med i FHIs fullstendige vurdering, vil dette ta mye lengre tid. Og om resultatet fra en slik fullstendig vurdering kan besvare innføringen av enkeltregimer eller ikke, vet vi ikke ennå. Dette innebærer en uakseptabel utsettelse av vurderingen av denne metoden, og jeg ber derfor om at denne avgjørelsen omgjøres. Jeg ber også om at andre metodevurderinger i dette feltet gjøres fortløpende, uten å vente på den fullstendige metodevurderingen.
Den fullstendige metodevurderingen kan ikke brukes som en unnskyldning for å la alle metoder i feltet settes på hold.

Mvh Fredrik

Sak 064C-20

simonsen vogtwiig

Bestillerforum RHF
nyemetoder@helse-sorost.no
Hanne.Husom.Haukland@helse-nord.no

Ansvarlig advokat:	Vår ref.:	Deres ref.:	Oslo
Anders Thue	82681 506 ANT/ABU	0117-20	3. mars 2020

Krav om omgjøring av beslutning i Bestillerforum RHF vedrørende isatuximab

1 Innledning

Det vises til beslutning i Bestillerforum RHF ("Bestillerforum") den 27.01.2020 (sak 0117-20) hvor Bestillerforum besluttet at legemiddelet isatuximab skal inngå i Folkehelseinstituttets kartleggingsoversikt vedrørende behandlinger for myelomatose. Beslutningen innebærer at legemiddelet inntil videre ikke gjøres til gjenstand for en hurtig metodevurdering for å kunne vurderes og godkjennes av Beslutningsforum for Nye metoder ("Nye metoder") for bruk i norsk spesialisthelsetjeneste.

Simonsen Vogt Wiig representerer Sanofi-Aventis Norge AS ("Sanofi") i denne saken. Sanofi er innehaver av rettighetene til legemiddelet isatuximab.

Det nye legemiddelet isatuximab er ventet å oppnå markedsføringstillatelse i EMA i juni 2020. Beslutningen om at isatuximab inntil videre ikke skal underlegges en hurtig metodevurdering innebærer potensielt en betydelig forsinkelse for markedsadgangen for legemiddelet til spesialisthelsetjenesten i Norge. Denne forsinkelsen strider mot norsk rett som implementerer Norges EØS-rettslige forpliktelser. Forsinket markedsadgang innebærer forsinket tilgang for alvorlig syke pasienter i Norge og betydelige økonomiske tap og svekket konkurranseevne for Sanofi innenfor dette behandlingsområdet sammenlignet med konkurrerende aktører som har fått eller vil få markedsadgang.

Bestillerforums beslutning om å ikke gjøre Isatuximab gjenstand for hurtig metodevurdering innebærer både brudd på *anskaffelsesregelverket* og brudd på norsk rett som implementerer *transparensdirektivet* (Direktiv 89/105/EEC). Dette vil underbygges nærmere nedenfor.

Sanofi krever derfor at Bestillerforum snarest mulig omgjør beslutningen slik at isatuximab underlegges en hurtig metodevurdering. Dette kan eventuelt skje *i parallell* med kartleggingsarbeidet for behandlinger innen myelomatose. På denne måten vil Bestillerforum overholde sine rettslige forpliktelser, herunder forpliktelser knyttet til tidsfrister.

I det følgende vil vi i punkt 3 gjennomgå de forpliktelser som følger av transparensdirektivet. I punkt 4 vil vi gjennomgå de forpliktelser som følger av anskaffelsesregelverket. Men først vil vi i punkt 2 kort gjøre rede for Bestillerforums stilling under norsk rett.

2 Kort om Bestillerforums stilling under norsk rett

Bestillerforum er en av bestanddelene av systemet for godkjenning av nye metoder.

Bestillerforums medlemmer er de fire fagdirektørene fra de regionale helseforetakene og to representanter fra Helsedirektoratet. Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet samt Sykehusinnkjøp HF har videre 1-2 representanter hver.

Bestillerforum RHF møtes hver måned for å gå igjennom innkomne forslag, metodevarsler og andre saker. Forumet prioriterer mellom forslag og metodevarsler, og beslutter hvilke forslag/metodevarsler som skal gå til nasjonal metodevurdering og hvilken type metodevurdering som skal utføres. Forumet gir oppdrag om nasjonal metodevurdering til enten Statens legemiddelverk (SLV) eller Folkehelseinstituttet (FHI).

Bestillerforum RHF gjennomgår rapportene etter utført metodevurdering og tar stilling til om de er klare til å sendes til beslutning i RHFene. Bestillerforum RHF kan, som oppdragsgivere, se behov for å ytterligere belyse områder får å kunne ta en beslutning og kan be utrederinstansen, FHI eller SLV, om å gjennomføre endringer. Bestillerforum har også ansvar for å følge opp videreutviklingen av Nye metoder.

Sett fra helseforetaksgruppenes ståsted, fungerer Bestillerforum som et redskap for å samarbeide om anskaffelse av blant annet legemidler.

Stortinget har nylig vedtatt endringer i spesialisthelsetjenesteloven og pasient- og brukerrettighetsloven som blant annet innebærer en lovfesting av systemet for nye metoder, jf. Lovvedtak 41 (2019–2020). Dette innebærer at de regionale helseforetakene skal sørge for et felles system som tar stilling til hvilke metoder som skal tilbys i spesialisthelsetjenesten. Det ble også vedtatt å be regjeringen sørge for en evaluering av dagens organisering av og saksbehandling i systemet for nye metoder, samt vedtatt en endring i spesialisthelsetjenesteloven som innebærer at de regionale helseforetakene skal innrette sitt tjenestetilbud basert på prioriteringskriteriene om nytte, ressursbruk og alvorlighet. En kan si at helseforetakene nå er pålagt å sørge for et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Lovpålegget omfatter imidlertid ikke bestanddelene og detaljene i dette felles systemet. Lovligheten av Bestillerforums beslutninger (og Nye Metoder forøvrig) må derfor avgjøres etter vurdering opp mot annen gjeldende norsk rett.

I Sivilombudsmannens uttalelse av 4. april 2018 (sak 2017/2104) vurderer Sivilombudsmannen om beslutningene i Beslutningsforum er forvaltningsrettslige enkeltvedtak som kan påklages etter reglene i forvaltningsloven, eventuelt etter ulovfestet grunnlag. Fra Sivilombudsmannens oppsummering hitsettes:

> "Vilkårene for enkeltvedtak er ikke oppfylt, og forvaltningslovens regler om klage får derfor ikke anvendelse. Avgjørelsene er hovedsakelig underlagt statens private autonomi, og kan ikke i særlig grad karakteriseres som offentlig myndighetsutøvelse. Beslutningsforums avgjørelser er neppe bestemmende for rettigheter og plikter til legemiddelfirmaene som tilbyder av metodene. Reelle hensyn taler ikke for at avgjørelsene regnes som enkeltvedtak.
>
> Det er ikke rettslig grunnlag for å utlede en ulovfestet klagerett av prinsippet om forsvarlig saksbehandling."

Det er viktig å merke seg at Sivilombudsmannen verken vurderte transparensdirektivet eller anskaffelsesregelverket. Fra Sivilombudsmannens vurdering hitsettes:

> "**1. Rettslig utgangspunkt**
> Det kan være tvilsomt om Beslutningsforums avgjørelser best kan anses å ta utgangspunkt i privat autonomi og kontraktsrettslige synsmåter, eller i offentlig myndighetsutøvelse med karakter av forvaltningsvedtak. Etter det ombudsmannen forstår, er Beslutningsforums avgjørelse en første nødvendig avklaring i en eventuell påfølgende anskaffelse. Avgjørelsen bygger dels på en vurdering av produktets medisinske effekt, pasientnytte og pasientsikkerhet, men inneholder i tillegg medisinskfaglige og økonomiske vurderinger knyttet til effekt og nytte/sikkerhet i forhold til pris. I alle fall har pris vært nevnt som del av en kostnadsetisk vurdering. Realiteten synes dermed å være en nødvendig avklaring av kvalitet og pris på den metode som søker godkjenning, og som i tilfelle skal kjøpes inn. Videre er det klart at rettsgrunnlaget for beslutningen og en eventuell påfølgende anskaffelse verken er spesifikt forankret i lov eller forskrift, men er en del av helsemyndighetenes overordnende «sørge for ansvar» slik dette er beskrevet i en melding til Stortinget og regjeringens Nasjonal helse- og omsorgsplan.
>
> Samlet sett må utgangspunktet være at Beslutningsforums avgjørelser hører under statens private autonomi. Samtidig er det på det rene at handlinger som er underlagt statens private autonomi, også kan ha innslag av offentlig myndighetsutøvelse. Spørsmålet her er om Beslutningsforums avgjørelser tar opp i seg offentlig myndighetsutøvelse i en slik grad at offentligrettslige krav til saksbehandlingen i form av klageadgang, får anvendelse." (Vår understrekning)

Slik Sivilombudsmannen ser det, så skal Beslutningsforums avgjørelser vurderes som en del av helseforetakenes private autonomi og innenfor kontraktsrettslige synsmåter. Videre anses Beslutningsforums avgjørelser som tidlige avklaringer i en offentlig anskaffelse. Det er ingenting som tilsier at avgjørelser fra Bestillerforum skal behandles noe annerledes enn avgjørelser fra Beslutningsforum. Disse utgangspunktene danner derfor grunnlaget for den videre redegjørelse i dette brevet. Men det som allerede her skal varsles, er at når offentlige oppdragsgivere skal utøve sin private autonomi, så er det regler som gjelder for dette også, dvs. her særlig transparensdirektivet og anskaffelsesregelverket.

3 Transparensdirektivet (direktiv 89/105/EEC)[1] kommer til anvendelse for vurderingen av isatuximab

3.1 Oversikt

EUs direktiv 89/105/EEC ("transparensdirektivet")[2] gjelder for metodevurderinger og prosesser som legemidler underlegges før de godkjennes til bruk i Norsk spesialisthelsetjeneste av Beslutningsforum for nye metoder. I implementeringen av transparensdirektivet har Norge kun gitt uttrykkelige regler knyttet til blåreseptordningen, jf. legemiddelforskriften kapittel 12. Det er imidlertid ingenting som tilsier at Norge ikke har ment å implementere transparensdirektivet for hele dets virkeområde og direktivet må dermed anses som norsk rett i sin helhet. Dette er dessuten den eneste måten å forstå norsk rett på, uten at norsk rett kommer i strid med Norges EØS-rettslige forpliktelser.

Det kan for øvrig nevnes at det er krevende å finne en god begrunnelse for at uttrykkeligere regler kun er innført i forbindelse med blåreseptordningen. Av Prop. 55 L (2018-2019) i forbindelse med lovfestingen av systemet for Nye Metoder er transparensdirektivet ikke engang nevnt. Heller ikke i Sykehusinnkjøps rapport publisert 25.2.2020, "Retningslinjer for innføring av nye indikasjoner og nye legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser",[3] hvor Sykehusinnkjøp oppsummerer

[1] Inkludert i EØS-avtalens vedlegg II.XIII

[2] For mer informasjon om transparensdirektivet se https://ec.europa.eu/growth/sectors/healthcare/competitiveness/products-pricing-reimbursement/transparency-directive_en

[3] Se nyhet om innspillsrunde, herunder rapport på https://sykehusinnkjop.no/nyheter/divisjon-legemidler-gjennomforer-innspillsrunde

erfaringene med beslutningen i sak 145-2018. nevnes forholdet til transparensdirektivet. Heller ikke de åpenbare anskaffelsesrettslige utfordringene som vi kommer nærmere tilbake til nedenfor vurderes i denne rapporten.

Transparensdirektivet er imidlertid nevnt i Prop. 35 L (2017–2018) *Endringer i legemiddelloven (gebyr, avgifter og begrenset klageadgang)*. Som det fremgår av proposisjonen, anførte Legemiddelindustriens forening følgende:

> "LMI viser i denne forbindelse til vårt innspill til departementet med juridisk betenkning om dette fra juni 2014. Det kommer der fram at <u>både Nye Metoder</u> og Blåreseptordningen er omfattet av EUs Transparensdirektiv. Slik LMI ser det, er det ikke mulig å oppfylle direktivets bestemmelser uten å ha en reell klagerett på vedtak. Det tilsier at både vedtak om finansiering av legemidler i blåreseptordningen og beslutninger om finansiering av legemidler i systemet for Nye Metoder må anses som enkeltvedtak med tilhørende klagerett." (Vår understrekning)

Til tross for den klare oppfordringen fra LMI til å uttale seg klart om transparensdirektivets virkeområde, er departementets uttalelser i proposisjonen ikke egnet til å klargjøre hva som er norske myndigheters syn på spørsmålet. I det følgende vil vi vise at LMI har rett i konklusjonen om at Nye Metoder faller innenfor direktivets virkeområde.

3.2 Direktivets formål og virkeområde

Formålet[4] med transparensdirektivet

> "er at give en oversigt over nationale prisarrangementer, herunder hvorledes disse virker i enkelttilfælde, samt de kriterier de bygger på, og at give offentlig adgang til disse arrangementer for alle deltagerne i medlemsstaternes marked for lægemidler; disse opplysninger bør være offentligt tilgængelige;"

Artikkel 1 første avsnitt i dansk utgave av direktivet bestemmer:

> "Medlemsstaterne påser, at nationale foranstaltninger, uanset om de er indført ved lov eller administrative bestemmelser, med det formål at kontrollere priserne på <u>lægemidler til mennesker eller</u> at begrænse antallet af <u>lægemidler, der er omfattet af de nationale sygesikringsordninger</u>, er i overensstemmelse med dette direktiv." (Vår understrekning)

Transparensdirektivet er fra 1989 og har ikke vært endret siden vedtakelsen. I 2012 fremsatte Kommisjonen et endringsforslag (COM/2012/84 final). Forslaget ble senere trukket tilbake og erstattet av et nytt (COM/2013/168 final (2)). Dette forslaget ble også trukket tilbake av politiske årsaker. Direktivet fra 1989 ble derfor videreført. Kommisjonens arbeid og utredninger i forbindelse med de fremsatte forslagene gir imidlertid nyttig informasjon om gjeldende direktiv.

Kommisjonen oppsummerer bl.a. EU-domstolens praksis som omhandler direktivet og konstaterer at EU-domstolen har lagt til grunn et bredt anvendelsesområde for å fange opp de mange ulike variantene av ordninger for godkjennelse av legemidler og priskontroll som finnes i de enkelte medlemsland:

> "In this context, the Court has consistently held that the directive applies to <u>any national measure</u> to control the pricing and reimbursement of medicinal products. The scope of the directive therefore extends beyond the measures specifically identified in its provisions: <u>all national measures to control</u>

---

[4] Jf. fortalens premiss 9

> the pricing and reimbursement of medicines must comply with the procedural obligations laid down in the directive. The Court considers that any other interpretation would deprive European law of its effectiveness because Member States could easily circumvent the obligations of the directive and therefore compromise the realisation of its objectives."[5]

Det er ikke særlig tvilsomt at prosessen i Norge som nye legemidler underlegges frem til godkjennelse i Nye Metoder (inkludert Bestillerforum), for det første, innebærer beslutninger som begrenser hvilke legemidler som dekkes av det offentlige helsetilbudet i Norge. Uansett så innebærer Beslutningsforum for nye Metoder også "priskontroll" av legemidler for mennesker som også er omfattet av direktivet. Som sitatet ovenfor underbygger, er det videre uten betydning om beslutningen er et enkeltvedtak, eller ikke, i henhold til nasjonal lovgivning. At transparensdirektivet også gjelder for beslutninger om hvilke legemidler som benyttes til behandling på sykehus som en del av det offentlige helsetilbudet er *spesifikt kommentert* av Kommisjonen i forbindelse med utredningene[6]:

> "In addition, the application of the directive to medicines used in hospital has regularly raised uncertainties due to the specific ways in which medicines for hospital use are purchased or included in health insurance systems. The directive covers "medicinal products for human use" within the meaning of EU law, including therefore medicines used in hospitals. However, controversies have occurred as to whether and how medicines for hospital use are subject to the requirements of the directive.
>
> **Examples:**
>
> - In some Member States, hospital lists or formularies are drawn up at national or regional level to determine which medicines may be purchased and used by hospitals in the framework of the health insurance system. Such formularies are equivalent to positive reimbursement lists and the Commission services have always considered that they are subject to the transparency obligations of the directive. The setting of maximum prices for hospital medicines, which is required by some countries, would also fall within the scope of the directive (even if hospitals may then be free to acquire these medicines at a lower price). However, the applicability of the directive in such cases has been questioned by some Member States.
>
> - Tendering procedures are commonly used by hospitals or groups of hospitals to acquire the medicines they need at lower prices. Whether such procedures constitute national measures to control the prices of medicines (thus falling within the scope of the directive) is questionable: they are mainly purchasing methods used for the acquisition of goods by hospitals. In addition, when tendering procedures are carried out by public hospitals that are contracting authorities within the meaning of public procurement law, they are subject to specific public procurement rules. Nevertheless, the relationship between Directive 89/105/EEC and the purchase of medicines by hospitals has often been contentious issue"

Som det fremgår av sitatet skiller ikke Kommisjonen mellom lister over godkjente legemidler til bruk i sykehus som en del av det offentlige helsetilbudet og lister over legemidler som inngår i en offentlig refusjonsordning/trygdeordning. En eventuell rettslig sondring mellom blåreseptordningen og kjøp av legemidler til sykehusene må derfor bero på en misforståelse av direktivet.

---

[5] Se s. 19, 2. avsnitt i Commission Staff Working Document, Impact assessment Part 1 accompanying the document Proposal for a Directive of the Euwopean Parliament and of the Council relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their unclusion in the scope of public health insurance systems, datert 1.3.2020 (COM(2020) 84 final) (SWD(2012) 30 final)

[6] Se s. 17 i Commission Staff Working Document, Impact assessment Part 1 accompanying the document Proposal for a Directive of the Euwopean Parliament and of the Council relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their unclusion in the scope of public health insurance systems, datert 1.3.2020 (COM(2020) 84 final) (SWD(2012) 30 final

Det er også verdt å merke seg at Kommisjonen uttrykkelig påpeker at anskaffelsesreglene også gjelder på dette området. Herunder påpekes at rene anskaffelseshandlinger kan falle utenfor transparensdirektivet nettopp fordi de da fanges opp av anskaffelsesdirektivene. På den annen side, handlinger som ikke er i tråd med anskaffelsesdirektivene, vil også måtte vurderes opp mot transparensdirektivet.

EU-domstolens avgjørelse i sak C-271/14 of 16 April 2015, LFB Biomédicaments and joined case C-273/14 underbygger Kommisjonens syn om direktivets brede anvendelsesområde.

> "(29) In the present case, the decision at issue in the main proceedings does not have the effect of excluding the medicinal products in question from coverage under the health insurance scheme. Nevertheless, that decision does change the terms or level of reimbursement for those medicinal products and may thus restrict the conditions of reimbursement or reduce the level of coverage of those medicinal products under the health insurance scheme.
>
> (30) In view of the foregoing, it would be contrary to the objective of transparency to accept that a decision such as that at issue in the main proceedings may be exempt from the obligation to state reasons provided for in Article 6(3) and (5) of Directive 89/105, which requirement seeks to allow interested parties to verify whether decisions relating to the pricing of medicinal products and their inclusion in national health insurance systems are taken on the basis of objective and verifiable criteria and do not discriminate in any way between national medicinal products and those originating in other Member States.
>
> (31) In the light of the foregoing considerations, the answer to the questions referred is that Article 6 of Directive 89/105 must be interpreted as meaning that the obligation to state reasons provided for in Article 6(3) and (5) is applicable to a decision which restricts the conditions of reimbursement or reduces the level of coverage of a medicinal product by excluding it from the list of proprietary medicinal products covered by compulsory health insurance schemes in addition to services relating to hospital treatment covered by fixed payments in respect of periods of hospitalisation and hospital care."

Etter dette er det ikke tvilsomt at transparensdirektivet gjelder for Bestillerforums og Beslutningsforums prosess for godkjennelse av isatuximab som legemiddel som kan brukes i spesialisthelsetjenesten i Norge.

3.3 Krav til godkjenningsprosessen slik det følger av transparensdirektivet

3.3.1 *Oversikt*

Transparensdirektivets artikkel 6 fastsetter rammer for hvordan prosessen for godkjennelse eller priskontroll av legemidler skal foregå.

Bestemmelsens avsnitt 1 og 2 lyder slik i norsk offisiell oversettelse:

> "Følgende bestemmelser skal gjelde når et legemiddel kommer inn under den nasjonale syketrygdordning først når vedkommende myndigheter har vedtatt å føre det opp på en positivliste over legemidler som kommer inn under den nasjonale syketrygdordning:
>
> 1. Medlemsstatene skal påse at det gjøres vedtak om en søknad om å få oppført et legemiddel på listen over legemidler som kommer inn under syketrygdordningen, og at vedtaket oversendes søkeren, innen 90 dager etter at det er mottatt søknad fra innehaveren av en markedsføringstillatelse, innlevert i samsvar med de krav den aktuelle medlemsstat har fastsatt. Når det etter denne artikkel

> kan innleveres søknad før vedkommende myndigheter har godkjent prisen som kan forlanges for preparatet, i samsvar med artikkel 2, eller når det ved samme saksbehandling gjøres vedtak om prisen på et legemiddel og om å føre det opp på listen over preparater som kommer inn under den nasjonale syketrygdordning, skal fristen forlenges med ytterligere 90 dager. Søkeren skal gi vedkommende myndigheter de nødvendige opplysninger. Dersom opplysningene som følger søknaden er utilstrekkelige, suspenderes tidsfristen, og vedkommende myndigheter skal umiddelbart underrette søkeren om hvilke andre opplysninger som kreves.
>
> Når en medlemsstat ikke tillater at det innleveres søknad etter denne artikkel før vedkommende myndigheter har godkjent prisen som kan forlanges for preparatet, i samsvar med artikkel 2, skal den påse at samlet behandlingstid for disse to forhold ikke overstiger 180 dager. Denne frist kan forlenges i samsvar med artikkel 2 eller suspenderes etter bestemmelsene i foregående ledd.
>
> 2. Vedtak om ikke å føre opp et legemiddel på listen over preparater som kommer inn under syketrygdordningen, skal inneholde en begrunnelse basert på objektive og kontrollerbare kriterier, om nødvendig med de uttalelser eller anbefalinger fra sakkyndige som er lagt til grunn for vedtakene. Dessuten skal søkeren underrettes om den klageadgang som foreligger i henhold til gjeldende lovgivning, og om fristene som gjelder for slik klage."

3.3.2 *Tidsfrister*

Det følger av bestemmelsen at avgjørelse om godkjenning skal fattes innen 90 dager for vurderinger av om legemiddelet godkjennes og maksimalt 180 dager dersom godkjenningen også innebærer fastsettelse av maksimal pris.

Dersom isatuximab ikke underlegges en hurtig metodevurdering parallelt med den ev. fullstendige metodevurderingen for terapiområdet, er det klart at tidsfristen ikke oppfylles. Det følger av Nye Metoders hjemmesider at forventet tidsbruk ved en fullstendig metodevurdering er 8-12 måneder.

Bestillingsforums beslutning innebærer i verste konsekvens at isatuximab i etterkant av den fullstendige metodevurderingen som potensielt vil ha en varighet på 12 måneder, deretter underlegges en hurtig metodevurdering på 180 dager. Dette er en betydelig overskridelse av de frister som følger av transparensdirektivet. Av relevans i denne sammenheng er at både 2012- og 2013-forslagene til Kommisjonen inneholder identisk tekst som er av interesse hva gjelder selve metodevurderingene.

Kommisjonen skriver i forslaget til endringsdirektiv:

> "In particular, <u>it is made clear</u> that the time limits for pricing and reimbursement decisions include all procedural steps leading to the decision, <u>including health technology assessments</u> where applicable." (Vår understrekning)

Kommisjonen mener altså at det forhold at "health technology assessments" kommer inn under direktivet bare er en klargjøring av den gjeldende rettstilstand. Kommisjonens uttalelse om gjeldende rett underbygger at også metodevurderinger er omfattet av direktivets krav.

Beslutningen om å avvente hurtig metodevurdering av isatuximab er derfor klart i strid med transparensdirektivets artikkel 6 nr. 1.

3.3.3 *Krav til begrunnelse og informasjon om klagerett*

Det følger videre av transparensdirektivet artikkel 6 nr. 2 at når et legemiddel ikke godkjennes så skal det gis en begrunnelse basert på objektive og kontrollerbare kriterier og det skal opplyses om klageadgang og frister. Å unnlate å igangsette en hurtig metodevurdering innebærer i praksis at

isatuximab ikke godkjennes. Dette krever en nærmere begrunnelse enn det som er gitt. Begrunnelsesplikten er der fordi det skal være klageadgang. Noen klageadgang foreligger heller ikke i strid med direktivet.

4 Anskaffelsesregelverket gjelder for helseforetakenes kjøp av legemidler

Uavhengig av de krav som følger av transparensdirektivet, nevnt ovenfor, er det også klart at de regionale helseforetakenes innkjøp av legemidler er omfattet av lov og forskrift om offentlige anskaffelser. Kjøp av legemidler innebærer en gjensidig bebyrdende kontrakt om kjøp av varer med en anslått verdi som overstiger 100 000 ekskl. mva., jf. anskaffelsesloven § 2 og anskaffelsesforskriften §1-1, jf. definisjonen i § 4-1 a).

Det er ikke tvilsomt at anskaffelsesreglene også kommer til anvendelse for offentlige oppdragsgiveres beslutninger og handlemåte *før* anskaffelsen kunngjøres eller gjennomføres. Det kan her for eksempel vises til reglene om dialog med markedet *før* konkurransen som følger av anskaffelsesforskriften kapittel 12.

Av § 12-1 (2) følger det at *"Oppdragsgiveren kan søke eller motta råd fra uavhengige eksperter, myndigheter, leverandører eller andre markedsaktører. Rådene kan brukes i planleggingen og gjennomføringen av anskaffelsen. Forutsetningen er at rådene ikke har konkurransevridende effekt eller fører til brudd på likebehandlingsprinsippet"* (vår understreking). Utover reglene som følger direkte av kapittel 12 vil også de grunnleggende prinsippene i anskaffelsesloven § 4 om krav til likebehandling, forutberegnelighet og etterprøvbarhet følgelig gjelde for beslutninger og handlemåte også forut for selve anskaffelsen.

At anskaffelsesregelverket gjelder for beslutningsprosessen frem mot godkjennelse i Nye metoder gir også Sivilombudsmannen uttrykk for i sin uttalelse av 4. april 2018, nevnt ovenfor.

Sivilombudsmannen uttaler som nevnt i pkt. 1 første avsnitt at Beslutningsforums avgjørelse er en første nødvendig avklaring i en eventuell påfølgende anskaffelse.

I pkt. 2, tredje avsnitt av uttalelsen står det videre at:

> "Beslutningsforums avgjørelser har dessuten et element av motytelse i vurderingen, i og med kost-/nytteavveiningen. Koblingen til den eventuelt påfølgende anskaffelsesprosessen styrker ytterligere elementet av privat autonomi".

I femte siste avsnitt i pkt. 2 uttales også:

> "Som nevnt tas avgjørelsene som ledd i en anskaffelsesprosess på bakgrunn av statens plikt overfor borgerne. Det er forutsatt at beslutningsprosessen skal være åpen og transparent, og saksbehandlingen er underlagt viktige offentligrettslige skranker."

Det er nærliggende å legge til grunn at Sivilombudsmannen her særlig sikter til anskaffelsesregelverket og offentlighetsloven. Som også nevnt ovenfor, vil beslutninger fra Bestillerforum stå i samme posisjon som beslutninger fra Beslutningsforum.

Overført til Bestillerforums beslutning vedrørende isatuximab kan dette illustreres nærmere. Det er neppe tvilsomt at de regionale helseforetakene i dag inngår, og fremover vil inngå, kontrakter om kjøp av legemidler som konkurrerer med isatuximab og som brukes i behandling innen terapiområdet myelomatose.

Det vises her særlig til Daratumumab (ID2016_026) som ble bestilt hurtig metodevurdert ved Statens Legemiddelverk 13.06.2016 og godkjent for bruk 23.10.2017 av Beslutningsforum. Daratumumab i kombinasjon med bortezomib og deksametason (ID2017_011) ble bestilt hurtig metodevurdert ved Statens Legemiddelverk 27.02.2017 og godkjent for bruk 23.10.2017 av Beslutningsforum. Carfilzomib i kombinasjon med deksametason (ID2016_039) ble bestilt hurtig metodevurdert ved Statens Legemiddelverk 13.06.2016 og godkjent for bruk 21.08.2017 av Beslutningsforum. Videre er det flere legemidler til behandling av myelomatose som har blitt bestilt metodevurdert ved Statens Legemiddelverk, men der dokumentasjonspakke ikke har blitt sendt inn av firma. Til tross for dette er legemidlene blant de mest brukte til denne pasientgruppen. Eksempler på dette er pomalidomid og lenalidomid. Alle de nevnte legemidlene kjøpes inn via Sykehusinnkjøp gjennom direkte avtaler (ikke anbud)

I motsetning til nevnte konkurrerende legemidler gis ikke isatuximab engang muligheten til å sende inn dokumentasjon og bli gjenstand for en hurtig metodevurdering. Godkjennelse av isatuximab vil i motsetning til de konkurrerende legemidlene måtte avvente kartleggingsoversikt over terapiområdet og ev. den fullstendige metodevurderingen av terapiområdet. Som vist ovenfor kan dette potensielt innebære en forsinkelse på mer enn 12 måneder. Denne forskjellsbehandlingen er åpenbart i strid med kravene til likebehandling i anskaffelsesforskriften § 12-1 (2) og anskaffelseslovens § 4. Dette underbygges av at det i isatuximabs tilfelle synes å være rene tilfeldigheter med tanke på "timingen" for metodevarselet som synes avgjørende for at isatuximab ikke underlegges en hurtig metodevurdering slik de andre har blitt, og dermed ikke gis muligheten til å bli godkjent for bruk i den norske spesialisthelsetjenesten.

Det følger av anskaffelsesloven § 8 at:

> "Søksmål om brudd på loven eller forskrift gitt i medhold av loven reises for tingretten uten forliksmegling".
>
> Inntil kontrakt er inngått kan retten sette til side beslutninger som oppdragsgiver har truffet i strid med loven eller forskrift gitt i medhold av loven."

Som vist ovenfor er Bestillerforums beslutning omfattet av anskaffelsesregelverket. Bestillerforums beslutning, som er i strid med kravene til likebehandling og forutberegnelighet, kan dermed angripes i henhold til lov og forskrift om offentlige anskaffelser uavhengig av selve anskaffelsesprosessen og uavhengig av om beslutningen er et enkeltvedtak i forvaltningslovens forstand.

I tillegg til det som er sagt ovenfor vil uansett beslutningen vedrørende isatuximab kunne angripes i pågående eller senere anskaffelsesprosesser som gjelder terapiområdet myelomatose og ved innkjøp av konkurrerende legemidler. Dette innebærer at alle innkjøp av konkurrerende legemidler vil være ulovlige og åpne for angrep. Kravet til godkjennelse i Beslutningsforum for Nye metoder stilles per nå som et absolutt krav[7] for å få delta i sykehusenes offentlige anbud for kjøp av legemidler eller for å kunne inngå kontrakt med sykehusene utenfor anbud. Etter anskaffelsesretten er det strenge rammer for slike absolutte krav for å sikre at disse ikke innebærer forskjellsbehandling eller diskriminering av leverandører i strid med kravet til likebehandling. Når tidsrammene for godkjennelse er så vidt forskjellige som vist ovenfor mellom konkurrerende legemidler, er det klart at disse rammene ikke oppfylles i dette tilfelle.

[7] Jf. beslutning i Beslutningsforum av 19. nov 2018

5 Konsekvenser for alvorlig syke pasienter som følge av forsinket tilgang til isatuximab

I tillegg til svekket konkurranseevne og økonomiske tap for Sanofi, innebærer Bestillerforums beslutning om å avvente en hurtig metodevurdering av isatuximab betydelige konsekvenser for alvorlige syke pasienter som i dag har svært dårlige prognoser, og i realiteten står uten reelle behandlingsalternativer. Prognosen for myelomatosepasienter som har fått tilbakefall, er refraktære og/eller resistente mot lenalidomid er dårlig. Dette gjelder mange pasienter med tilbakefall slik som behandlingen i Norge ser ut i dag. Det er et udekket behov for effektive og tolerante behandlingsalternativer for disse pasientene. Resultatene fra ICARIA studien viser at behandlingen med isatuximab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason var effektiv og vedvarende i hele pasientpopulasjonen inklusive pasienter som hadde fått flere behandlingsalternativer tidligere. Resultatene inkluderer pasienter som var refraktære til lenalidomid, eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene utgjør i dag en pasientpopulasjon som har et stort behov for nye behandlingsmetoder som er effektive og sikre. Forsinket tilgang til isatuximab har derfor alvorlige konsekvenser for denne pasientgruppen.

6 Oppsummering

Som nevnt innledningsvis krever Sanofi at Bestillerforum omgjør sin beslutning datert 27.1.2020 og at isatuximab så raskt som mulig underlegges en hurtig metodevurdering, eventuelt i parallell med kartleggingsarbeidet for behandlinger innen terapiområdet myelomatose. Vi ber om at dette behandles på møte i Bestillerforum 30. mars 2020.

Som vist vil manglende omgjøring av beslutningen innebære et klart brudd på anskaffelsesforskriften § 12-1 (2) og de grunnleggende kravene til likebehandling og forutberegnelighet, men også et brudd på de frister for godkjenning av legemidler som følger av transparensdirektivet.

Vi ber om tilbakemelding på hvordan Bestillerforum stiller seg til de påpekte forholdene så snart som mulig og at vi mottar et første svar senest innen 16. mars 2020.

Med vennlig hilsen
Simonsen Vogt Wiig

Anders Thue
Partner - Advokat
ant@svw.no

Saksnummer: **065-20**

Kartlegging til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm og Signe Agnes Flottorp
Dato:	17.02.2020

ID2019_071 Benforankret protese

Hva saken omhandler i korte trekk

- Oversikt over produsenter av benforankrede protesesystemer
- Vurdering av tilgjengelig litteratur på effekt og sikkerhet vedrørende benforankret ekstremitetsprotese som alternativ for tilfeller hvor konvensjonell protese ikke fungerer

Bakgrunn for saken

Bestillerforum RHF behandlet sak om benforankret ekstremitetsprotese basert på metodeforslag fra Oslo Universitetssykehus (OUS) og egnethetsvurdering fra FHI i møte 26.08.2019. Det ble bestemt følgende: «*Folkehelseinstituttet gjennomfører en kartlegging av metoden med hensyn til litteratur og produsenter. Saken tas så opp igjen på et kommende møte i Bestillerforum RHF.*» (protokoll fra møte i Bestillerforum RHF).

Informasjon til Bestillerforum RHF

Systematiske oversikter og rapporter

Vi identifiserte fem relevante systematiske oversikter (Vedlegg), samt tre rapporter fra henholdsvis NICE, CADTH, og Ontario Health (Vedlegg) (1-8). Alle er publisert i perioden 2008 til 2019, og er i hovedsak basert på resultater fra de samme ikke-randomiserte studiene. Forfatterne konkluderer med at benforankret ekstremitetsprotese kan ha potensiell nytte for enkelte pasienter, men at dokumentasjonen som foreligger er begrenset, både med hensyn på mengde og kvalitet. Det konkluderes også med at denne metoden er assosiert med økt risiko for infeksjoner grunnet stomi, dvs. at hudbarrieren brytes som følge av benforankringen.

Resultater fra kliniske studier

Basert på søkestrategien til metodevurderingen fra Ontario Health gjennomførte vi et oppdatert søk etter nylig publiserte kliniske studier. Oppdateringssøket gav 157 treff. Av disse fant vi syv artikler med relevant populasjon, intervensjon og utfallsmål, hvorav fire av artiklene (per nå) er tilgjengelige i fulltekst (9-12). Disse fire artiklene er basert på ikke-randomiserte studier uten kontrollgruppe, og presenteres i tabellform i Vedlegg 3. Tre av studiene sammenliknet funksjonsnivå før og etter benforankringen, og resultatene viser at benforankret protese bidrar til forbedret funksjon (se utdrag av resultatene i Tabell 1) (9-11).

Tabell 1: *Utdrag av resultater fra kliniske studier*

	Muderis et al (9)		McMenemy et al (10)		Leijendekkers et al (11)	
Studiedeltakere	37 pasienter		7 pasienter		40 pasienter	
Resultater	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter
Timed Up and Go (TUG) (gj.snitt ± std.feil)	13,86 ± 1,25	9,12 ± 0,58			12,0 ± 1,2	10,0 ± 0,8
6 Minute Walk Test (6MWT) (gj.snitt ± std.feil)	286,25 ± 21,63	412,72 ± 23,69	248 meter	402 meter	319 ± 16	344 ± 18
Q-TFA (gj.snitt ± std.feil)	45,27 ± 3,96	84,86 ± 3,39				
SF-36 score på fysisk komponent			34,65	54,5		
SF-36 score på mental komponent			41,55	58,19		
Q-TFA score for bruk av protese (median; 25.-75. persentil)					81 (0-100)	100 (90-100)
Q-TFA score for helserelatert livskvalitet (beta ± std.feil)					43 ± 3	71 ± 3

Q-TFA: «Questionnaire for persons with a Transfemoral Amputation», SF-36: «Short Form health survey-36»

Alle tre studiene er gjennomført på få studiedeltakere. Forfatterne konkluderer med at benforankret ekstremitetsprotese kan være av nytte for amputerte pasienter som har problemer med å bruke konvensjonell protese («vanlig» protese der protesen festes til amputasjonsstumpen via en hylse; «socket»). Det nevnes også at det er nødvendig med *kontrollerte* kliniske studier for å kunne studere den relative effekten av benforankret protesesystem versus konvensjonell protese, selv om dette kan gi etiske utfordringer.

Pågående systematiske oversikter

Vi identifiserte fem protokoller for planlagte systematiske oversikter i PROSPERO (Vedlegg 4) (13-17). Av disse fem er to protokoller ferdig gjennomført og publisert (15;16), og de ble gjenkjent i søket etter systematiske oversikter og rapporter (4;6). De resterende tre protokollene angir at oversiktene skal ferdigstilles innen 2018-2019. Generelt angir alle protokollene at de skal studere effekt og sikkerhet av benforankret protese til bruk hos personer med amputert nedre og/eller øvre ekstremitet. Det angis ikke spesifikt hvilke protesesystemer eller produsenter som skal inngå i oversikten.

Pågående kliniske studier

Vi har identifisert syv pågående studier av benforankrede ekstremitetsproteser (Vedlegg). Alle er ikke-randomiserte med relativt få studiedeltakere (2-103). Av de pågående studiene virker det å være kun én som planlegger å sammenlikne bruk av benforankret protese med bruk av konvensjonell protese. Fire av studiene benytter protesesystemet OPRA™ (se oversikt i Tabell 2). Én av studiene er en langtidsstudie som ble påbegynt i 1999, med estimert avslutning i 2027, og som jevnlig publiserer artikler med nye oppfølgingsdata. Artikler fra denne studien er funnet i rapportene og de systematiske oversiktene, samt i oppdateringssøket etter nylig publiserte kliniske studier.

Oversikt over benforankrede implantatsystemer og produsenter

Den viktigste informasjonen vedrørende ulike benforankrede protesesystemer og produsenter er oppsummert i Tabell 2. Tabellen er i stor grad basert på informasjon fra en oversiktsartikkel av Thesleff og medarbeidere (18) fra 2018, og rapportene fra CADTH (7) og Ontario Health (6).

De tre systemene **OPRA™** (Osseointegrated Prosthesis for the Rehabilitation of Amputees), **ILP** (Integral Leg Prosthesis) og **OPL** (Osseointegrated Prosthetic Limb) er per nå kommersielt tilgjengelige. OPRA™ er tilgjengelig i 12 land (i Europa, Amerika og Oseania), mens ILP og OPL har noe mer begrenset tilgjengelighet (18). Det er flere systemer under utvikling, og fire av disse er klare for klinisk utprøvning hos mennesker: POP (Percutaneous Osseointegrated Prosthesis), ITAP (Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis), Compress® og «The Keep Walking Advanced» (18).

Tabell 2: *Oversikt over ulike benforankrede protesesystemer*

Navn/produsent	Utviklingsstadium	Amputasjon	Materiale	Antall opr.	Tid mellom opr.	Total bedringstid†
OPRA™/ Integrum AB, Sweden	Klinisk tilgjengelig: CE-merket og FDA-godkjent*	Tibia, humerus, femur, radius/ulna, tommel, finger	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	3-6 mnd	3-18 mnd
ILP (EEFP)/ ESKA Orthopaedic, Tyskland	Klinisk tilgjengelig: CE-merket	Tibia, femur, humerus	Legering av kobolt-krom-molybden	2	1,5-2 mnd	2,5 - 4,5 mnd
(OGAP)-OPL/ Permedica S.P.A., Italia	Klinisk tilgjengelig: CE-merket	Tibia, femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	1,5-2 mnd	4,5 mnd
POP/ DJO Global, USA	Eksperimentelt: FDA tidlig forundersøkelse (early feasibility study)	Femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	2	1,5 mnd	-
ITAP/ Stanmore Implants Worldwide, UK	Eksperimentelt: preCE-merket for kliniske studier	Femur, humerus	Titanlegering (Ti6Al4V)	1	-	-
Compress®/ Zimmer Biomet, USA	Eksperimentelt: Custom device, klinisk studie	Femur, humerus	Titanlegering (Ti6Al4V)	1-2	3-4 mnd	-
The Keep Walking Advanced/ Tequir S.L., Spania	Eksperimentelt: klinisk studie	Femur	Titanlegering (Ti6Al4V)	2	3 mnd	-

Opr.: operasjoner, OPRA: Osseointegrated Prosthesis for the Rehabilitation of Amputees, ILP (EEFP): Integral Leg Prosthesis (Endo-Exo Femur Prosthesis), (OGAP)-OPL: (Osseointegration Group of Australia)-Osseointegrated Prosthetic Limb, POP: Percutaneous Osseointegrated Prosthesis, ITAP: Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis, *Humanitarian Device Exemptions; godkjenning for et begrenset antall voksne personer med transfemoral amputasjon (19). †Total bedringstid = total recovery time (months)

Oppsummering og konklusjon

Populasjon

Populasjonene som inngår i studiene og de systematiske oversiktene er personer med amputert ekstremitet, uten nærmere spesifisering. Kun i enkelte tilfeller er populasjonen snevret inn til å gjelde personer som har problemer med bruk av konvensjonell protese. Ifølge Integrum (produsent av OPRA™) sin egen nettside, er det imidlertid nettopp for denne populasjonen at metoden er indisert: *pasienter som har gjennomgått amputasjon som følge av traume eller kreft, og som har problemer med rehabilitering (sårdannelse, infeksjoner, smerte, begrenset mobilitet), eller som ikke kan bruke konvensjonell protese* (20). Tilsvarende informasjon finnes også på nettsiden til European Osseointegration Foundation Europe (21), og fremgår i det opprinnelige metodeforslaget fra Oslo Universitetssykehus (OUS).

Studiedesign

- Det meste av data på effekt og sikkerhet vedrørende bruk av benforankret ekstremitetsprotese er fra ikke-randomiserte studier uten kontrollgruppe.
- Selv om randomiserte, kontrollerte studier regnes som «gullstandard» innen forskning, kan likevel godt utførte ikke-randomiserte studier uten kontrollgrupper gi nyttig og relevant informasjon om metodens effekt og sikkerhet.

Effekt og sikkerhet

- Metoden ser ut til å bedre funksjonsnivået og livskvaliteten til pasientene i studiene
- Metoden gir økt risiko for infeksjoner grunnet stomien der benforankringen penetrerer hudbarrieren.

Produsenter

- Det er flere produsenter av litt ulike benforankrede protesesystemer
- Tre benforankrede protesesystemer er klinisk tilgjengelig i dag: OPRA™, ILP, og OPL

FHI anser det som lite hensiktsmessig å gjøre en fullstendig metodevurdering om benforankrede ekstremitetsproteser, ettersom det foreligger en nylig publisert fullstendig metodevurdering fra Canada (publisert i 2019, litteratursøk fra juni 2018). Dersom det er aktuelt å vurdere saken nærmere, foreslår vi å ta utgangspunkt i metodevurderingen fra Canada og gjøre en helseøkonomisk evaluering av kostnadene for den norske helsetjenesten.

Vedlegg 1

Systematiske oversiktsartikler

Kunutsor et al (1)	**Systematic review of the safety and efficacy of osseointegration prosthesis after limb amputation**	
Forfattere	Kunutsor, Gillatt, Blom	
År	2018	
Tidsskrift	British Journal of Surgery (BJS)	
Artikler: 22 stk (fra 13 studier)	**Kohortstudier (prospektive og retrospektive)** Sullivan et al; 2003 (n=11; UK) Hagberg et al; 2008 (n=18; Sverige) Hagberg et al; 2009 (n=100, Sverige) Aschoff et al; 2010 (n=37, Tyskland) Tillander et al; 2010 (n=39, Sverige) Jönsson et al; 2011 (n=2011, Sverige) Nebergall et al; 2012 (n=51, Sverige) Brånemark et al; 2014 (n=51, Sverige) Tsikandylakis et al; 2014 (n=18, Sverige) Juhnke et al; 2015 (n=69, Tyskland) Al Muderis et al; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Muderis et al; 2016 (n=50, Australia) Al Muderis et al; 2017 (n=22, Australia) Tillander et al; 2017 (n=96, Sverige)	**Kasusstudier:** Hagberg et al; 2005 (n=63, Sverige/UK) Tranberg et al; 2009 (n=76, Sverige) Van de Meent et al; 2013 (n=22, Nederland) Hagberg et al; 2014 (n=39, Sverige) Schalk et al; 2015 (n=1, Nederland) Salminger et al; 2018 (n=2, Østerrike) Atallah et al; 2017 (n=5, Australia/Nederland) **Kvalitative studier:** Lundberg et al; 2011 (n=13, Sverige)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem som har problemer med bruk av protesehylse	
Intervensjon	Behandling med benforankret implantatsystem: OPRA, ILP/EEFP, OPL	
Komparator	Ingen	
Utfallsmål i studien	Daglig protesebruk, implantatoverlevelse, uønskede hendelser, komplikasjoner, mål på funksjon, mobilitet, tilfredshet og livskvalitet	
Konklusjon	"On the basis of the available evidence, osseointegration limb prostheses **improve prosthetic use, give better comfort when sitting, and improve walking ability, mobility, gait and quality of life**. Aseptic loosening, implant removal and implant fractures are rare. Implantation of osseointegrated prosthesis is **associated with an increased risk of infections**, most of which are of low grade and respond to antibiotics. There is sufficient evidence of benefit from the technology to warrant its development and refinement in robust trials with validated outcome measures."	
Leijendekkers et al (2)	**Comparison of bone-anchored prostheses and socket prostheses for patients with a lower extremity amputation: a systematic review**	
Forfattere	Leijendekkers, Hinte, Frölke, van de Meent, Nijhuis-van der Sanden, Staal	
År	2017	
Tidsskrift	Disability and rehabilitation	
Artikler: 7 stk	**Kohortstudier** Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige) Hagberg *et al*; 2014 (n=39, Sverige) Hagberg *et al*; 2008 (n=18, Sverige) Tranberg *et al*; 2011 (n=76, Sverige) Van de Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland)	**Tverrsnittstudier** Frossard *et al*; 2010 (n=412, Sverige) Hagberg *et al*; 2005 (n=63, Sverige)
Populasjon	Personer med amputert nedre ekstremitet	
Intervensjon	Benforankret protese: OPRA, EEFP/ILP	
Komparator	Protesehylse	
Utfallsmål i studien	Livskvalitet, funksjon, aktivitet, aktiv deltakelse	
Konklusjon	"There was **limited evidence that bone-anchored prostheses resulted in higher QoL, function and activity levels than socket prostheses, in patients with socket-related problems**."	

van Eck et al (3)	Clinical outcome of osseointegrated prostheses for lower extremity amputations: a systematic review of the literature	
Forfattere	van Eck and McGough	
År	2015	
Tidsskrift	Current Orthopaedic Practice	
Artikler: 13 stk	**Retrospektive kohortstudier** Aschoff *et al*; 2009 (n=30, Tyskland) Aschoff *et al*; 2010 (n=37, Tyskland) Aschoff *et al*; 2011 (n=37, Tyskland) Aschoff *et al*; 2012 (n= 54, Tyskland) Haggstrom *et al*; 2013 (n=66, Sverige) Sullivan *et al*; 2003 (n=11, UK) Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige)	**Prospektive kohortstudier** Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige/UK/Norge/ Spania) Hageberg *et al*; 2008 (n=18, Sverige) Hageberg *et al*; 2009 (n=100, Sverige) Nebergall *et al*; 2012 (n=55, Sverige) **Retrospektive komparative studier** Hageberg *et al*; 2005 (n=20, Sverige) Van De Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland)
Populasjon	Voksne («skjelettmodne menneskelige subjekter») med amputert nedre ekstremitet	
Intervensjon	Enhver osseointegrert protese: OPRA, EEFP/ILP, ITAP	
Komparator	Ingen (enkelte studier har kontroll: andre proteser eller ingen protese)	
Utfallsmål i studien	Daglig protesebruk, komplikasjonsrate, type komplikasjoner, pasienttilfredshet (livskvalitet)	
Konklusjon	"In conclusion, this systematic review showed that an osseointegrated prosthesis resulted in a **good quality of life and patient reported outcome**. It also showed a **considerable complication rate**, specifically for skin problems, skin infection, implant infection and revision surgery. Patients were **generally satisfied** with the osseointegrated prosthesis, and most of them used the prosthesis on a daily basis."	
Atallah et al (4)	**Complications of bone-anchored prostheses for individuals with an extremity amputation: A systematic review**	
Forfattere	Atallah, Leijendekkers, Hoogeboom, Frölke	
År	2018	
Tidsskrift	PlosOne	
Artikler: 12 stk	**Retrospektive kohortstudier** Al Muderis *et al*; 2017 (n=22, Australia) Tillander *et al*; 2017 (n=96, Sverige) Aschoff *et al*; 2016 (n=86, Tyskland) Juhnke *et al*; 2015 (n=39, Tyskland) Juhnke *et al*; 2015 (n=74, Tyskland) Tsikandylakis *et al*; 2014 (n=18, Sverige)	**Prospektive kohortstudier** Al Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=22, Australia) Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige) **Kohortstudier** Li *et al*; 2017 (n=42, Sverige) McGough *et al*; 2017 (n=11, USA) Sullivan *et al*; 1997 (n=11, UK)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem	
Intervensjon	Behandling med benforankret implantatsystem: OPRA, OPL, ILP/EEFP, Compress	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål i studien	Device-relaterte komplikasjoner (død, infeksjon, device-ødeleggelse, implantat som løsner, stoma hypergranulering, stoma overflødig vev, systemiske eventer), komplikasjonsrelaterte intervensjoner (antibiotikabruk, kirurgisk behandling)	
Konklusjon	"**Major complications** (e.g. implant infection, implant loosening and intramedullary device breakage) **are rare in transfemoral bone-anchored prosthesis** and seem to occur less frequently in individuals with press-fit implants. **Minor complications**, such as soft tissue infections and complications, **are common** but are substantially influenced by the learning curve, implant design and surgical technique. Data for patients treated with a transtibial, upper extremity or Compress implant are underreported, precluding definitive conclusions. There is a **need for either an international database to report on or a standard core set of complications** as well as the need to follow classification systems that result in unequivocal data."	

Hebert et al (5)	Osseointegration for Lower-Limb Amputation – A Systematic Review of Clinical Outcomes	
Forfattere	Hebert, Rehani, Stiegelmar	
År	2017	
Tidsskrift	Journal of bone and joint surgery	
Artikler: 14 stk	**Retrospektive kohortstudier** Sullivan *et al*; 2003 (n=11) Hagberg *et al*; 2009 (n=100) Tillander *et al*; 2010 (n=39) Aschoff *et al*; 2010 (n=37) Al Muderis *et al*; 2017 (n=22) **Retrospektiv komparativ studie** Juhnke *et al*; 2015 (n=108)	**Prospektive kohortstudier** Hagberg *et al*; 2008 (n=18) Brånemark *et al*; 2014 (n=51) Hageberg *et al*; 2014 (n=39) Al Muderis *et al*; 2016 (n=86) Al Muderis *et al*; 2016 (n=50) **Kasusstudier** Van de Meent *et al*; 2013 (n=22) Khemka *et al*; 2015 (n=4) Khemka *et al*; 2016 (n=3)
Populasjon	Voksne, 18-70 år, amputerte, problemer med «vanlige» protesehylser,	
Intervensjon	Osseointegrerte proteser: OPRA, OPL, ILP	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål i studien	Fysiske utfallsmål, funksjonelle utfallsmål, helserelatert livskvalitet, implantat overlevelsesrate, infeksjoner, komplikasjoner	
Konklusjon	"Osseointegration appears to have become an established **treatment option for a selected group of patients with limb amputation not tolerating traditional socket fittings**. There is **sufficient evidence to fully inform patients as to the possible risks and complications** compared with the benefits. Osseointegration could provide substantial benefits to function and quality of life for appropriate patients who accept the documented risks. As with any new technology, ongoing incremental iteration to optimize outcomes is expected through this clinical evolutionary phase. Adopting a standard classification system for tracking outcomes and complications would greatly assist in ongoing and future evaluation of implant techniques."	

Ontario Health (6)	Osseointegrated Prosthetic Implants for People With Lower-Limb Amputation: A Health Technology Assessment	
Institusjon	Ontario Health	
År	2019	
Type	Health technology assessment	
Litteratur	**Prospektive kasusstudier** Tillander *et al*; 2010 (n=39, Sverige) Brånemark *et al*; 2014 (n=51, Sverige) Van de Meent *et al*; 2013 (n=22, Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Al Muderis *et al*; 2016 (n=50, Australia)	**Retrospektive kasusstudier** Tillander *et al*; 2017 (n=96, Sverige) Hagberg *et al*; 2018 (n=12, Sverige) Juhnke *et al*; 2015 (n=39, Tyskland) Al Muderis *et al*; 2017 (n=22, Australia)
Populasjon	Voksne med amputert nedre lem som følge av ikke-vaksulære årsaker, som har problemer med bruk av «protesehylse» eller som ikke kan bruke «protesehylse»	
Intervensjoner	Benforankret proteseimplantat til bruk for amputert nedre lem (ikke i forbindelse med total hofteprotese eller total kneprotese): OPRA, EEFP/ILP, OGAP-OPL	
Komparator	Ikke oppgitt	
Utfallsmål	**Effekt** Funksjonelle utfallsmål: gange, bevegelighet Livskvalitet	**Sikkerhet** Overfladiske infeksjoner, dype infeksjoner, beninfeksjoner, frakturer, fjerning av implantat, gjeninsetting av implantat, mekaniske problemer, ikke-infeksiøse vevs- og benkommplikasjoner
Konklusjon	"In the studies included in the clinical evidence review, most people who received osseointegrated prosthetic implants were followed for only a few years. Studies showed that **functional outcomes and physical ability improved with osseointegrated prosthetic implants (GRADE: Low)**, but there was **uncertainty about the impact of these implants on people's emotional health (GRADE: Low)**. Osseointegrated prosthetic implants **can lead to serious adverse events such as bone infection and bone fracture** in some patients, which may require additional surgeries **(GRADE: High)**. The reference case of the primary economic evaluation represented a conservative estimate of cost-effectiveness and found osseointegration may be cost-effective, but there is a large degree of uncertainty given parameter uncertainty and the need to use proxy costs. Scenario analyses explored potential variations in approaches to modelling and parameter selection. Qualitative interviews with people with a lower-limb amputation and caregivers underscored the challenges of conventional socket prostheses, but cost remains an important barrier to pursuing osseointegrated prosthetic implantation."	

CADTH (7)	Osseointegrated Prosthetic Implants for Lower Limb Amputation: A Review of Clinical Effectiveness, Cost- Effectiveness and Guidelines	
Institusjon	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	
År	2017	
Type	Rapid response report	
Litteratur	**Systematiske oversikter** Leijendekkers *et al*; 2016 (n=7 studier) van Eck *et al*; 2015 (n=13 studier)	**Kliniske studier** Muderis *et al*; 2017 (n=23, Australia) Muderis *et al*; 2016 (n=50, Australia) Muderis *et al*; 2016 (n=86, Australia/Nederland) Haggstrom *et al*; 2013 (n=34, Sverige)
Populasjon	Pasienter over 18 år med amputert nedre lem. Subgruppe: personer med diabetes eller perifer vaskulær sykdom	
Intervensjoner	Benforankret protese til bruk for amputert nedre lem: OPRA, EEFP/ILP, OPL, ITAP	
Komparator	«Vanlig» protesehylse / ingen protese / ingen komparator (kun sikkerhet)	
Utfallsmål	**Effekt** Livskvalitet, overlevelse, gange, aktivitetsnivå, smerte, rehabiliteringsvarighet, vibrasjonsstimulering, balanse, etc)	**Sikkerhet** Komplikasjoner, infeksjoner (alle alvorlighetsgrader), frakturer, kirurgiske komplikasjoner, gjeninnleggelse **Andre** Kostnadseffektivitet, evidensbaserte guideline anbefalinger
Key message	"There is **evidence from low-quality studies to support the use of osseointegrated prosthetic implants (OIP) in people with transfemoral amputation**. Consistent improvements were demonstrated across the included studies in measures of condition-specific quality of life, general quality of life, and function, for OIP users as compared with socket prosthesis users. **Adverse event rates, particularly infection, are common** across most studies, and long-term follow-up for most types of OIPs is not available. The available evidence suggests that **careful attention should be given to patient selection, implant selection, and residual limb skin integration, as well as surgical and rehabilitation protocols**, to optimize outcomes and reduce adverse event rates. Costs for the OIP prosthesis, and services are similar to that of the socket prosthesis based on one study; however, no evidence was identified that evaluated the cost of the implant surgery, hospitalization, medical check-ups, and potential complications."	
NICE (8)	**Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants**	
Institusjon	National Institution for Health and Care Excellence	
År	2008	
Type	Interventional procedures guidance	
Litteratur	**Ikke-randomiserte kontrollerte studier** Hageberg *et al*; 2005 (n=63, Sverige/UK) Jacobs *et al*; 2000 (n=32 lem, Sverige)	**Kasusstudier** Sullivan *et al*; 2003 (n=11, UK) Manurangsee *et al*; 2000 (n=3, Thailand) Lundborg *et al*; 1996 (n=3, Sverige)
Populasjon	Pasienter med amputert øvre eller nedre lem	
Intervensjoner	Direkte benfiksering av lem- eller fingerproteser ved bruk av osseointegrert transkutant implantat (benforankret protese)	
Komparator	Tre av studiene: «vanlig» protesehylse	
Utfallsmål	**Effekt** Normal protesebruk, sittekomfort, trykkstimulering, vibrasjonsstimulering, subjektive opplevelser (positive/negative)	**Sikkerhet** Infeksjon Tilheling av hud
Anbefaling	**1.1** Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants may have **potential advantages for some patients compared with conventional prosthetic sockets**. However, **current evidence on the safety and efficacy of this procedure is inadequate in quantity and there is a lack of long-term follow-up**. Therefore the procedure should **only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research** **1.2** Clinicians wishing to undertake direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants should actions as described in the NICE guidance. **1.3** Patient selection should be carried out by a multidisciplinary team which should include a surgeon experienced in amputation and in the necessary bone and soft tissue reconstruction, and rehabilitation specialists, including experts in prosthetics and implant design. **Further publication of safety and efficacy outcomes will be useful**. Clinicians are encouraged to **collaborate in the collection and publication of data, particularly in relation to adverse events** such as infection **and long-term performance** of the implants. The Institute may review the procedure upon publication of further evidence.	

Muderis et al (9)	Two-Stage Osseointegrated Reconstruction of Post-traumatic Unilateral Transfemoral Amputees		
Forfattere	Munjed Al Muderis, William Lu, Vaida Glatt, Kevin Tetsworth		
År	2018		
Tidsskrift	Military Medicine		
Studiedesign	Prospektiv kasuistikkserie		
Populasjon	En subgruppe pasienter med unilateral transfemoral amputasjon (tidligere brukt i en annen publikasjon)		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese (OGAAP-OPL)		
Antall pasienter	37		
Oppfølgingstid (gj.snitt)	36,38 måneder		
Resultater	**Før**	**Etter**	**p-verdi**
Timed Up and Go (TUG) (gj.snitt ± std.feil)	13,86 ± 1,25	9,12 ± 0,58	p=0,0004
6 Minute Walk Test (6MWT) (gj.snitt ± std.feil)	286,25 ± 21,63	412,72 ± 23,69	p<0,0001
Q-TFA (gj.snitt ± std.feil)	45,27 ± 3,96	84,86 ± 3,39	p<0,0001
Konklusjon	"In these 37 post-traumatic unilateral transfemoral amputees, **significant improvements were achieved in all of the outcome measures of health-related quality of life, ambulation ability, and functional levels**. These findings are comparable with, or better than, those reported previously by other groups using alternative implants and rehabilitation protocols. Under the OGAAP-1 protocol**, the time interval between the initial procedure and fully independent ambulation was approximately 4–5 mo**. This contrasts markedly with the protracted interval between the initial procedure and the independent ambulation previously reported for screw-type osseointegration implants, typically requiring as long as 12 mo. The more rapid completion of reconstruction is likely due to a combination of factors, including the decreased interval between stages and the accelerated progression of weight-bearing exercises and rehabilitation. These results confirm that the OGAAP-1 is a **suitable alternative for post-traumatic unilateral transfemoral amputees experiencing socket-related discomfort**, with the potential to reduce recovery time compared with other staged treatment protocols."		

McMenemy et al (10)	Direct Skeletal Fixation in bilateral above knee amputees following blast: 2 year follow up results from the initial cohort of UK service personnel		
Forfattere	Louise McMenemy. Arul Ramasamy, Kate Sherman, Alan Mistlin, Rhodri Phillip, Demetrius Evriviades, Jon Kendrew		
År	2020		
Tidsskrift	Injury		
Studiedesign	Retrospektiv analyse av en prospektiv database		
Populasjon	Pasienter med bilateral transfemoral amputasjon som ikke har oppnådd god nok mobilitet, og som var rullestolbrukere i minst 50% av tiden i våken tilstand		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese (OGAP-OPL)		
Antall pasienter	7		
Oppfølgingstid (gj.snitt)	46 måneder		
Resultater	**Før (baseline)**	**Etter (24 mnd)**	**p-verdi**
Timed Up and Go (TUG) (sekunder; interkvartil range)	Pasientene kunne ikke gjennomføre dette før operasjon	10,6 sekunder (7,2-12,1)	
6 Minute Walk Test (6MWT)	248 meter	402 meter	p=0,018
SF-36 score på fysisk komponent	34,65	54,5	p=0,018
SF-36 score på mental komponent	41,55	58,19	p=0,018
Konklusjon	"In conclusion, our study demonstrates that **in the short term, DSF represents a useful option for bilateral AKAs that have exhausted traditional prosthetic options and offers a significant improvement in all functional outcomes**. Areas of future research involve developing methods to create a stable stoma. **Continued surveillance is required** to determine whether the improvements seen at 24 months are maintained and concerns about potential deep infection are not realised."		

Hansen et al (12)	Does migration of osseointegrated implants for transfemoral amputees predict later revision? A prospective 2-year radiostereometric analysis with 5-years clinical follow-up
Forfattere	Rehne Lessmann Hansen, Bente Lomholt Langdahl, Peter Holmberg Jørgensen, Klaus Kjær Petersen, Kjeld Søballe, Maiken Stilling
År	2019
Tidsskrift	Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research
Studiedesign	Prospektiv kohortstudie
Populasjon	Pasienter med transfemoral amputasjon
Kontrollgruppe	Nei
Intervensjon	Benforankret protese (OPRA)
Antall pasienter	17
Oppfølgingstid	60 måneder
Resultater	
Y-akse translasjon: fjerning av implantat– distal migrasjon (odds ratio; 95% KI)	22,5 (1,6-314)
Y-akse translasjon: fjerning av implantat – proksimal migrasjon (odds ratio; 95% KI)	0,04 (0,01-0,62)
Total translasjon (TT): fjerning av implantat (odds ratio; 95% KI)	1,13 (0,31-4,08)
Konklusjon	"We found that **removed implants had continuous migration in TT and that distal migration greatly increased the odds of implant removal**. The precision of model-based RSA using CAD models was acceptable and highest along the Y-axis. Compared with other OI implant studies a high number of implant removals occurred and in accordance with the phased-introduction of implants concept **it is advisable to monitor OI patients closely and preferably with RSA for assessment of implant fixation and loosening patterns**. Likewise, and since only a limited number of transfemoral amputees are treated with implants (OI, ILP and OPL) worldwide, **osseointegration teams would benefit from multicentre studies and an international registry to clarify complications and advantages of different implant designs**."

Leijendekkers et al (11)	Functional performance and safety of bone-anchored prostheses in persons with a transfemoral or transtibial amputation: a prospective one-year follow-up cohort study		
Forfattere	Ruud A Leijendekkers, Gerben van Hinte, Jan Paul Frölke, Hendrik van de Meent, Femke Atsma, Maria WG Nijhuis-van der Sanden, Thomas J Hoogeboom		
År	2019		
Tidsskrift	Clinical Rehabilitation		
Studiedesign	Prospektiv kohortstudie		
Populasjon	Pasienter med transfemoral eller transtibial amputasjon		
Kontrollgruppe	Nei		
Intervensjon	Benforankret protese med predefinert rehabiliteringsprogram (OPL)		
Antall pasienter	40		
Oppfølgingstid	12 måneder		
Resultater	**Før (baseline)**	**Etter (12 måneder)**	**99% KI (12 måneder minus baseline)**
Timed Up and Go (TUG) (beta ± std.feil)	12,0 ± 1,2	10,0 ± 0,8	-3,7;-0,2
6 Minute Walk Test (6MWT) (beta ± std.feil)	319 ± 16	344 ± 18	-6; 56
Q-TFA score for bruk av protese (median; 25.-75. persentil)	81 (0-100)	100 (90-100)	N.A.
Q-TFA score for helserelatert livskvalitet (beta ± std.feil)	43 ± 3	71 ± 3	16; 34
Konklusjon	"The ratio between functional benefits of bone-anchored prosthesis and adverse events appears sufficient, and is therefore, an eligible alternative for socket-suspended prostheses in persons with socket-related problems. Wheelchair-boundedness decreased to zero, walking distance increased. Around 98% of the participants would again opt for the bone-anchored prosthesis. Adverse events occurred frequently but could be managed with relatively simple measures." "Bone-anchored prostheses **lead to improved performance and appear to be safe**, so they might be **considered for persons with socket-related problems**." "Because this is an observational study, we are not able to determine the relative effectiveness of the bone-anchored prosthesis compared to the socket-suspended prosthesis. **Controlled clinical studies are necessary** although this provides an ethical challenge, while **currently osseointegration implant surgery is not used as a primary intervention after amputation but as a last resort for persons suffering from socket-related problems**."		

Q-TFA: «Questionnaire for persons with a Transfemoral Amputation» – selvrapporteringsmål som brukes til å beregne nåværende status vedrørende bruk, mobilitet, problemer og generell helse (hver i en separat score: 0-100) til personer med transfemoral protese; jo høyere score desto bedre resultat
6MWT: Six-Minute walk test – måler distansen man rekker å gå på seks minutter
TUG: Times Up and Go – tiden en person bruker på å reise seg fra en stol, gå tre meter, snu rundt, gå tilbake og sette seg ned i stolen igjen
SF-36: «Short Form health survey-36» – selvrapporteringsmål basert på åtte seksjoner som brukes til å beregne helsestatus; jo høyere score desto mindre problemer (score 0-100)

Vedlegg 4

Pågående systematiske oversikter og metaanalyser

Osseointegration for lower-limb amputation: an updated review of safety and effectiveness (13)	
Forfattere	Saravana Kumar, Julie Walters, Esther Jie Tian
Påbegynt	12.02.2018
Forventet ferdig	30.04.2018
Status	Ukjent
Populasjon	Voksne med amputert nedre lem
Intervensjon/komparator	Benforankret protese til bruk for amputert nedre lem
Utfallsmål	Effekt og sikkerhet, inkludert bivirkninger, uønskede hendelser, bruk av protese, gange, livskvalitet
Studietyper som inkluderes	Primære og sekundære forskningsstudier, relevante kasusstudier
Forskningsspørsmål	"What is the current evidence for safety and effectiveness regarding the use of osseointegration for people with lower-limb amputation?"
Comparison of screw and press-fit osseointegration systems for limb amputation on clinically relevant outcome measures: a systematic review (14)	
Forfattere	Schuch, Vrieling, van Diepen, Hochstenback, Tijsma, van der Sluis
Påbegynt	19.03.2019
Forventet ferdig	01.05.2019
Status	Ukjent
Populasjon	Voksne med amputert øvre eller nedre lem
Intervensjon/komparator	"Screw" vs. "press-fit" benforankret protese til bruk for amputert øvre eller nedre lem
Utfallsmål	Flere; inkludert livskvalitet, armfunksjon/gange, komplikasjoner, kostnader, infeksjoner, hudrelaterte problemer, mekaniske komplikasjoner, frakturer, smerte, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte kliniske studier, prospektive og retrospektive kohortstudier, kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier
Forskningsspørsmål	"Is the screw or press-fit osseointegration system more effective in terms of quality of life, arm function or walking ability, complications and costs?"
Complications of bone-anchored prostheses for patients with an extremity amputation: a systematic review and meta-analysis (15)	
Forfattere	Robin Atallah, Ruud Leijendekkers, Thomas Hoogeboom, Hendrik van de Meent, Jan Paul Frölke
Påbegynt	22.11.2016
Forventet ferdig	01.09.2017
Status	Ferdig og publisert (4)
Populasjon	Personer med amputert øvre og/eller nedre lem
Intervensjon/komparator	Benforankret protese til bruk for amputert øvre og/eller nedre lem
Utfallsmål	Flere, inkludert død, infeksjon, fraktur enten i ben eller utstyr, implantat som løsner, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte kliniske studier, og prospektive og retrospektive observasjonsstudier (inkludert før-etter, kohort og kasus-kontrollstudier)
Forskningsspørsmål	"Primary aim: To give an overview of device-related complications occurring in individuals with an extremity amputation treated with a screw-fit or press-fit bone-anchored prosthesis at less than or equal than one year follow-up, two to five year follow-up and equal or more than five year follow-up. Secondary aim: To give an overview of the complication related interventions occurring in individuals with an extremity amputation treated with a bone-anchored prosthesis."

Osseointegrated implants for people with lower limb amputation (16)	
Forfattere	Shayan Sehatzadeh, Sean Tiggelaar, David Wells, Corinne Holubowich
Påbegynt	05.06.2018
Forventet ferdig	14.06.2019
Status	Ferdig og publisert (6)
Populasjon	Voksne (>18 år) med amputert nedre lem som har problemer med bruk av «protesehylse» eller som ikke kan bruke «protesehylse»
Intervensjon/komparator	Tilgjengelig benforankret protese til bruk for amputert nedre lem
Utfallsmål	Flere, inkludert livskvalitet, gåtest, bevegelighet, mobilitet, infeksjoner, frakturer, revisjonskirurgi, implantat som løsner, etc
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier, tverrsnittstudier, og kasusserier
Forskningsspørsmål	1) What are the clinical effectiveness and safety of osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? 2) What is the published economic evidence of osseointegrated prosthetic implants for people with a lower limb amputation? 3) What is the cost-effectiveness of osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? 4) What is the potential budget impact in Ontario of publicly funding osseointegrated prosthetic implants for people with lower limb amputation who have socket-related issues and cannot achieve a comfortable fit and/or ambulation with a conventional socket prosthesis? What are the underlying values, needs, and preferences of those with lived-experience with lower-limb amputations and use of conventional socket prothesis, and the potential impact of osseointegrated prosthetic implants?
The future of the amputees with osseointegration: a systematic review of the literature (17)	
Forfattere	Christopher Gerzina, Eric Potter, Amgad Haleem, Sherif Dabash
Påbegynt	10.04.2019
Forventet ferdig	12.05.2019
Status	Ukjent
Populasjon	Pasienter >18 år med transfemoral eller transtibial amputasjon, eller øvre ekstremitetsamputasjon
Intervensjon/komparator	Benforankret protese
Utfallsmål	Sårkomplikasjoner (infeksjoner, etc), implantatfraktur, kliniske utfallsmål
Studietyper som inkluderes	Randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier, kasus-kontrollstudier, og kasusserier med færre enn 35 pasienter
Forskningsspørsmål	"What are the positive outcomes and complication rates of osseointegration (OI) as an appropriate treatment for both upper and lower limb amputation?"

Vedlegg 5

Pågående kliniske studier

Studie nummer/tittel	Status/varighet/ studietype	Populasjon	Intervensjon vs komparator	Utfallsmål
NCT01725711/ Osseointegrated Prostheses for the Rehabilitation of Amputees (OPRA)	Active not recruiting/ 1999-2027; non-RCT Sverige	Transfemoral amputasjon, n=51	OPRA-implantatsystem	Endring i score på Q-TFA protesebruk
NCT03836755/ Evaluation of the Stability of Osseointegrated Implant in Amputees (METACOS)	Recruiting/ 2019-2022; non-RCT Italia	Amputert øvre eller nedre lem, problemer med bruk av «protesehylse», 18-70 år, n=2	Benforankret protese	Flere, inkludert rotasjon av implantatet, livskvalitet, smerte, funksjonalitet, mobilitet, autonomi
NCT03720171/ e-OPRA Implant System for Lower Limb Amputees	Recruiting/ 2018-2023; non-RCT USA	Unilateral transfemoral amputasjon, 22-65 år, n=6	Transfemoral e-OPRA implantat system (med elektroder for forbedret kontroll av protesen)	Elektrodefunksjon, foretrukket gåhastighet
NCT03178890/ Osseointegrated Human-Machine Gateway (OHMG)	Recruiting/ 2016-2020; non-RCT Sverige	Uni- eller bilateral transfemoral eller transradial amputert, har eller fått godkjent bruk av OPRA-implantatsystem, 18-69 år, n=18	OHMG (osseointegrated human machine gateway: enhanced OPRA-implantatsystem)	Alvorlige uønskede hendelser, antall pasienter med minst to myoelektriske signaler, forbedring i myoelektriske kontroll
NCT03957226 / An Osseoanchored Percutaneous Prosthesis Study Evaluating Stable Neural Signal Transmission in Subjects With Transhumeral Amputations	Not yet recruiting/ 2023-2024; non-RCT USA	Transhumeral amputasjon, 22-65 år, n=10	Transhumeral e-OPRA implantat system (med elektroder for forbedret kontroll av protesen)	Flere, inkludert endringer i elektrisk signalkvalitet mellom implanterte elektroder og testprotese, uønskede hendelser (0-24 mnd), smerte, funksjonalitet, livskvalitet
DRKS00011564/ Comparison of conventional socket attachment and osseointegrated prosthesis fixation for transfemoral amputees	Recruiting/ 2018-?; non-RCT Tyskland	Unilateral transfemoral amputasjon, 18-65 år, n=103	Benforankret protese vs. «protesehylse»	Belastning på hofteleddet, gange (steglengde, tid, etc)
NTR5776/ Long-term follow-up of patients with a lower extremity amputation after press-fit bone-anchored prosthesis surgery: a protocol of a prospective before-after study with multiple follow-ups	Recruiting/ 2014-?; non-RCT Nederland	Pasienter ved Radboud University medical center som har gjennomgått benforankret protese-kirurgi etter mai 2014, n=40	"Press-fit" benforankret protese-kirurgi i kombinasjon med rehabilitering	Flere, inkludert funksjonsnivå, aktivitetsnivå, livskvalitet, tilfredshet

Referanser

1. Kunutsor SK, Gillatt D, Blom AW. Systematic review of the safety and efficacy of osseointegration prosthesis after limb amputation. Br J Surg 2018;105(13):1731-41.
2. Leijendekkers RA, van Hinte G, Frolke JP, van de Meent H, Nijhuis-van der Sanden MW, Staal JB. Comparison of bone-anchored prostheses and socket prostheses for patients with a lower extremity amputation: a systematic review. Disabil Rehabil 2017;39(11):1045-58.
3. van Eck CF, McGough RL. Clinical outcome of osseointegrated prostheses for lower extremity amputations: a systematic review of the literature. Current Orthopaedic Practice 2015;26(4):349-57.
4. Atallah R, Leijendekkers RA, Hoogeboom TJ, Frolke JP. Complications of bone-anchored prostheses for individuals with an extremity amputation: A systematic review. PloS one 2018;13(8):e0201821.
5. Hebert JS, Rehani M, Stiegelmar R. Osseointegration for Lower-Limb Amputation: A Systematic Review of Clinical Outcomes. JBJS Rev 2017;5(10):e10.
6. Ontario Health. Osseointegrated Prosthetic Implants for People With Lower-Limb Amputation: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2019;19(7):1-126.
7. Kellee Kaulback, Alison Jones. Osseointegrated prosthetic implants for lower limb amputation: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines [Rapid response summary with critical appraisal]. Ottawa: Canadian Agency fro Drugs and Technologies in Health; 2017. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0856%20Osseointegrated%20Prosthetic%20Implants%20Final.pdf
8. National Institute for Health and Care Excellence. Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcutaneous implants [Interventional procedures guidance]. UK: NICE; 2008. IPG270. Available from: https://www.nice.org.uk/Guidance/IPG270
9. Muderis MA, Lu W, Glatt V, Tetsworth K. Two-Stage Osseointegrated Reconstruction of Post-traumatic Unilateral Transfemoral Amputees. Military medicine 2018;183(suppl_1):496-502.
10. McMenemy L, Ramasamy A, Sherman K, Mistlin A, Phillip R, Evriviades D, et al. Direct Skeletal Fixation in bilateral above knee amputees following blast: 2 year follow up results from the initial cohort of UK service personnel. Injury 2020.
11. Leijendekkers RA, van Hinte G, Frolke JP, van de Meent H, Atsma F, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Functional performance and safety of bone-anchored prostheses in persons with a transfemoral or transtibial amputation: a prospective one-year follow-up cohort study. Clinical rehabilitation 2019;33(3):450-64.
12. Hansen RL, Langdahl BL, Jorgensen PH, Petersen KK, Soballe K, Stilling M. Does migration of osseointegrated implants for transfemoral amputees predict later revision? A prospective 2-year radiostereometric analysis with 5-years clinical follow-up. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR 2019;105(5):1013-20.
13. Saravana Kumar, Julie Walters, Tian EJ. Osseointegration for lower-limb amputation: an updated review of safety and effectiveness [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2018. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088585&ID=CRD42018088585
14. G.A. Schuch, A.H. Vrieling, R.J. van Diepen, I. Hochstenback, F.M. Tijsma, C.K. van der Sluis. Comparison of screw and press-fit osseointegration systems for limb amputation on clinically relevant outcome measures: a systematic review [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2019.

Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019127805
15. Robin Atallah, Ruud Leijendekkers, Thomas Hoogeboom, Hendrik van de Meent, Frölke JP. Complications of bone-anchored prostheses for patients with an extremity amputation: a systematic review and meta-analysis [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2016. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42016046722
16. Shayan Sehatzadeh, Sean Tiggelaar, David Wells, Holubowich C. Osseointegrated implants for people with lower limb amputation [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2018. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018102032
17. Christopher Gerzina, Eric Potter, Amgad Haleem, Dabash S. The future of the amputees with osseointegration: a systematic review of the literature [Protocol]. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews; 2019. Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=131827&VersionID=1260037
18. Thesleff A, Branemark R, Hakansson B, Ortiz-Catalan M. Biomechanical Characterisation of Bone-anchored Implant Systems for Amputation Limb Prostheses: A Systematic Review. Ann Biomed Eng 2018;46(3):377-91.
19. Food and Drug Administration. Osseointegration (OI) for direct skeletal attachment of prosthetic limbs in beneficiaries with amputees [Fact sheet]. USA: FDA; 2017. Available from:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjqzrXg5ornAhVFx4sKHRRECJEQFjAAegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fhealth.mil%2FReference-Center%2FFact-Sheets%2F2017%2F04%2F25%2FOsseointegration&usg=AOvVaw0KJaLKOWwCrVnlrBot9lFz
20. Integrum. OPRA Implant system [Webpage]. [cited 14.02.2020]. Available from: https://integrum.se/opra-implant-system/
21. Amputee Osseointegration Foundation Europe. What is osseointegration[cited 17.06.2019]. Available from: https://www.osseointegration.eu/what-osseointegration

Saksnummer: **066-20**

MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Jan Himmels, Signe Flottorp, Elisabet Hafstad
Dato:	18.03.2020

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF behandlet i møte 27.05.2019 et forslag fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening om innføring av Fonar stående MR/Upright MRI i Norge og bestemte følgende: «*Folkehelseinstituttet kartlegger kunnskapsgrunnlaget for bruken av MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger, innhenter pris på aktuelt utstyr og konsulterer fageksperter om i hvilken grad ellers ubenyttet kapasitet kan brukes for indikasjoner der man normalt ville gjennomført liggende MR undersøkelse.*» (protokoll fra møte i Bestillerforum RHF).

Stående/vektbærende eller posisjonell/upright MR (uMR) er en type vertikal, åpen MR som har vært tilgjengelig siden minst 1996. Slike systemer er åpne foran og øverst, med magnetpolene plassert på hver side av pasienten og gir mulighet for vertikal (stående, vektbærende), horisontal (liggende) posisjonering, og dynamisk kinetisk fleksjon og forlengelsesmanøvrer.

Kartlegging av kunnskapsgrunnlaget

Vi har kartlagt kunnskapsgrunnlaget for stående/vektbærende MR. Vi ønsket å finne studier som hadde undersøkt diagnostisk nøyaktighet eller annen mulig klinisk nytte av å bruke stående/vektbærende MR-undersøkelse for pasienter der dette kan være indisert, sammenliknet med å bruke liggende MR-undersøkelse, eller andre konvensjonelle undersøkelser.

Metode

Vi definerte følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	Pasienter med behov for MR-undersøkelse
Intervensjon	Oppreist/vektbærende MR
Comparator	Konvensjonell (liggende) MR, eventuelt med kompresjon
Outcome	Effekt og sikkerhet (dødelighet; sykelighet; livskvalitet; bivirkninger; behov for oppfølging o.l.); Diagnostisk nøyaktighet; Kostnader; Organisatoriske konsekvenser; Etikk; Juridiske konsekvenser

Litteratursøk og utvalg av studier

Vi har basert kartleggingen på systematiske litteratursøk. I forbindelse med egnethetsvurderingen som vi utarbeidet til saksbehandlingen av forslaget, søkte vi den 08.04.2019 etter systematiske oversikter/metaanalyser og metodevurderinger i følgende kilder:

- Epistemonikos
- Health Technology Assessments – INAHTA
- Institute for Quality and Efficiency in Healthcare - Germany (IQWiG)
- NHS Evidence (HTA; SR)
- NICE guidance – Diagnostics guidance,
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

For planlagte og pågående studier søkte vi samtidig i:

- ClinicalTrials.gov
- PROSPERO
- WHO ICTRP

En forskningsbibliotekar utviklet søkestrategien. Litteratursøket var ikke avgrenset med hensyn til språk. (Se vedlegg 1 for alle søkestrategier).

I dette første søket identifiserte vi fire systematiske oversikter/metodevurderinger. Den nyeste av disse var basert på et litteratursøk som inkluderte studier publisert i perioden januar 1998 - september 2014.

Den 17.01.2020 søkte vi etter systematiske oversikter/metaanalyser og metodevurderinger publisert etter 2014 i følgende databaser:

- Embase
- MEDLINE

Den 17.01.2020 søkte vi etter primærstudier som var publisert etter at søket i rapporten fra Ontario Health Technology Assessment var avsluttet september 2014. Vi søkte i PubMed Clinical Queries (Diagnosis & Therapy, dvs. at PubMed har filter for studier om diagnostikk og behandling). En forsker (JH) screenet identifiserte titler.

Vi har også vurdert innspill som er gitt i saksframlegget og som vi har fått av Nakke- og kjeveskaddes landsforening.

Resultater

Systematiske oversikter/metodevurderinger

Vi har identifisert i alt fire systematiske oversikter/metodevurderinger, se tabell 1 og vedlegg 2 for mer informasjon (1-5). En av disse, en metodevurdering fra Washington State Health Care Authority fra 2012, var en oppdatering av en metodevurdering fra 2007.

Det supplerende søket 17.01.2020 etter systematiske oversikter identifiserte 853 titler publisert etter 2014. En forsker (JH) screenet disse og fant ingen nyere som samsvarte med inklusjonskriteriene våre. De fire systematiske oversikter/metodevurderinger var alle basert på ikke-randomiserte studier. Rapporten fra Ontario fra 2015 undersøkte diagnostisk betydning og klinisk nytte av stående/vektbærende MR for pasienter med Ehlers-Danlos syndrom og pasienter med symptomer og mistenkt patologi i cervicalcolumna eller craniovertebralt. Ehlers-Danlos syndrom er en arvelig bindevevssykdom som bl.a. kommer til uttrykk ved hypermobile ledd. Denne rapporten fant ingen studier som tilfredsstilte inklusjonskriteriene. I tre av de fire systematiske oversiktene konkluderte forfatterne med at tilgjengelig dokumentasjon var utilstrekkelig (1-3;5). Forfatterne av den fjerde oversikten hadde en mer optimistisk konklusjon, men baserte funnene på studier uten kontrollgrupper fra ett enkelt senter (4). Det var imidlertid ikke rapportert studier som direkte sammenliknet kinetisk/vektbærende MR med liggende MR, og oversiktene ga ingen informasjon om diagnostisk nøyaktighet. Forfatterne slo fast at det kreves mer data, for eksempel fra randomiserte, kontrollerte studier for å kunne vurdere metodens effekt og sikkerhet.

Tabell 1. Oversikt av konklusjoner fra systematiske oversikter/metodevurderinger

Forfatter/år	**Konklusjon**
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2011 (1)	*"The diagnostic accuracy of the available technologies has not been investigated in well-designed studies; thus, considerable uncertainty remains regarding the impact of these techniques and technologies on physicians' diagnostic thinking and decision making with regards to treatment. Furthermore, potential subgroups of patients that may particularly benefit from loading stress MRI cannot be identified with certainty. Most importantly, there are as yet no trials that compare the impact of these technologies on patient outcomes with conventional MRI."*
Washington State Health Care Authority. 2012 (2;3)	*"There is a paucity of literature to validate its use as diagnostic tool or its reliability for diagnosing such conditions."*
Lao L, Zhong G, Li Q, Liu Z. 2014 (4)	*"Kinetic MRI is effective for diagnosing, evaluating, and managing degenerative disease within the spine; however, it still has some limitations."*
Ontario Health Technology Assessment. 2015 (5)	*"We did not identify any evidence that assessed the diagnostic impact or clinical utility of pMRI in the assessment of major craniovertebral or cervical spine abnormalities among symptomatic people relative to currently available diagnostic modalities"*

Pågående systematiske oversikter og metaanalyser

Vi identifiserte ingen pågående systematisk oversikt eller metaanalyse (se for søkestrategien).

Primærstudier

Søket etter primærstudier publisert etter september 2014 identifiserte 297 titler. Vi fant seks studier som samsvarte med inklusjonskriteriene våre.

Tabell 2. Oversikt av primærstudier

Forfatter/år	Konklusjon	Deltakere (n)
Kubosch et al. 2015 (6)	*"Spinal canal stenosis is subject to a dynamic process, that can be displayed in upright MRI imaging. The range of anomalies is clinically relevant and dynamic positioning of the patient during MRI can provide essential diagnostic information which are not attainable with other methods."*	15
Lee et al. 2015 (7)	*"Adolescent idiopathic scoliosis patients exhibited greater cerebellar tonsillar descent in upright than supine position. Cerebellar tonsillar position was lower in AIS patients than normal subjects. AIS patients exhibited greater tonsillar excursion between supine and upright positions."*	43
Muto et al. 2016 (8)	*"Dynamic MR is a valuable diagnostic exam to analyze the structures involved in lumbar back pain due to spinal canal stenosis and spondylolisthesis; in supine position, relevant factors can be underestimated or hidden, becoming appreciable only patient standing upright. In this series, flavum ligament thickening presented a role comparable to disc bulge for narrowing of lumbar spinal canal. "*	40
Splendiani et al. 2016 (9)	*"The G-scan is useful to assess instability of the lumbar spine detecting hidden modifications of protrusions and/or herniated discs already present in the supine position. It is also helpful in assessing the presence or modification of spondylolisthesis and lumbar canal stenosis."*	4305
Hansen et al. 2017 (10)	*"We present in a reliability study that the pMRI evaluation has a fair to substantial reliability, although positional changes in the lumbar spine's morphology from the supine to the standing seems a less reliable outcome."*	56
Hansen et al. 2017 (11)	*"Standing MRI and supine MRI with a lumbar pillow resulted in equal changes in the lumbar spine, although standing MRI may be more sensitive in the assessment of patients suspected for lumbar spinal stenosis."*	27

Alle de identifiserte primærstudiene er observasjonsstudier med få deltakere, med ett unntak. Alle studiene har undersøkt anatomiske posisjonsforskjeller ved bruk av samme stående/vektbærende MR maskin med lav magnetstyrke. Studiene antydet at en stående/vektbærende MR i noen tilfeller kan ha supplerende diagnostisk nytte. Slike observasjonsstudier tillater imidlertid ikke endelige konklusjoner om effekt og sikkerhet, og vi har heller ingen gode diagnostiske studier som gir informasjon om diagnostisk nøyaktighet.

Pågående kliniske studier

Vi identifiserte ingen pågående randomiserte studier som sammenligner stående/vektbærende MR med standard liggende MR-undersøkelse.

Andre innspill på litteratur

Av de mange studiene som Nakke- og kjeveskaddes landsforening delte med oss, identifiserte vi ikke relevante studier ved tittelscreening. Vi kan ikke utelukke at det kan være relevante studier her, men vi har ikke hatt kapasitet til å vurdere alle referansene i fulltekst. Vi mener det er svært lite sannsynlig at vi har gått glipp av studier som ville ha påvirket vår konklusjon om vi hadde vurdert studiene nærmere.

Situasjonen i andre europeiske land

Fra våre møter med brukerne ble vi informert om at stående MR-undersøkelse er tilgjengelig i England og Tyskland.

I England ser det ikke ut til å være noen nasjonal retningslinje om bruk av stående/vektbærende MR. Avgjørelsen overlates til de lokale Clinical Commissioning Groups (CCGs) som har ansvar for å bestemme hvilke helsetjenester som er tilgjengelige i sine respektive områder. Vi identifiserte ingen anbefaling om rutinemessig bruk av stående/vektbærende MR i den offentlige helsetjenesten. CCG-ene setter sine egne standarder, og noen CCG gir unntak for klaustrofobe eller sterkt overvektige pasienter som ikke er i stand til å ta en liggende MR. Vi identifiserte ingen CCG som anbefalte stående/vektbærende MR basert på vurdering av diagnostisk nøyaktighet. CCG fra Leeds konkluderte i et dokument fra 2015 slik basert på en gjennomgang av dokumentasjonen: "*Standing, upright, weight-bearing or positional (open) MRI will NOT be routinely commissioned. Leeds CCGs regard the standing, axially loaded, positional (open) or weight bearing MRI, investigational. There is limited peer-reviewed scientific data available on the accuracy and diagnostic utility of these types of MRIs. Well-designed, larger, clinical trials are necessary to effectively determine the evidence showing the degree to which such methods are safe, effective and more accurate than conventional MRI for use as diagnostic tools.*" (12).

I Tyskland er stående/vektbærende MR ikke rutinemessig tilbudt under statlig helseforsikring. Ingen av de radiologiske klinikkene som utfører «upright MRI» har avtale med den tyske helseforsikringsordningen (13).

Pris

Fra vår gjennomgang av sentrene som tilbyr denne metoden i Europa, identifiserte vi *Fonar Corporation* som den vanligste produsenten for tilbud om denne typen maskiner. I tillegg identifiserte vi *GE Healthcare* og *Esaote*. Vi kontaktet produsenter / leverandører direkte for å innhente informasjon om pris / installasjonskostnader for en maskin for stående/vektbærende MR.

1. Forespørsel til Tecserena «FONAR» (Upright MRI; 0,6 Tesla) sendt 03.10.19, besvart 9.10.2019:

« An average price for a complete turn-key installation is € 1.750.000.-. This comprises the system, freight, installation, Faraday shielding and complete air conditioning. »

2. Forespørsel til GE (SIGNA SP/i 0,5 Tesla) sendt 03.10.19, besvart 4.10.2019:
«The 0.5T SIGNA SP is a very old system no longer in production. At present, we do not provide magnet technologies that enable MRI of patients in a standing position. However, there is a couple of sites using a regular MRI scanner with compression equipment on patients in lying position."

3. Forespørsel til Adcare AS «Esaote G-scan Brio eXP» (0,25 Tesla) sendt 10.02.20, besvart 10.02.20:
«Pris på G Scan vektbærende MR er 6,5 millioner NOK. Pris for installasjon er ca. halvparten av liggende MR. Pris driftskostnader er ca. halvparten av liggende MR.»

4. Forespørsel til OrthoVita AS «MrOpen» (0,5 Tesla) sendt 17.02.20, besvart 18.02.20:
«1. Pris ekskl. mva, kr. 12.490.000,- levert i østlandsområdet inkl. prosjekteringskostnader (ingeniør fra ASG Paramed) og installasjonskostnader. 2 års garanti. 2. Bygging av nødvendig infrastruktur utføres og betales av kjøper. Vedlegger ASG Parameds installasjonsspesifikasjoner.[1]** 3. Fullt serviceansvar, 8% av netto kjøpesum. 4. Ordinære driftskostnader er lave; årlig basisforbruk av elektrisitet = 110.000 kWh. I tillegg kun 1,5 kWh pr. undersøkelse.»*

Konsultasjon med fagekspertene

I hvilken grad kan ellers ubenyttet kapasitet brukes for indikasjoner der man normalt ville gjennomført liggende MR undersøkelse?

Vi intervjuet to fageksperter utnevnt av sekretariatet i "Nye Metoder" (Per Martin Kristoffersen, seksjonsoverlege i radiologi, Helse Bergen; Mehran Rezai, overlege i radiologi, OUS) for å undersøke muligheten for alternativ bruk av stående/vektbærende MR-undersøkelser. I tillegg spurte vi om den opplevde kliniske bruken/nytten og andre relevante aspekter av metoden.

Fagekspertene hadde ingen direkte erfaring med maskin for bruk av stående/vektbærende MR-undersøkelse, men begge hadde sett MR-bilder utført med slikt apparat (som en del av en pasienthistorie).

Fagekspertene la vekt på at 0,5 / 0,6 Tesla som brukes i maskiner for stående/vektbærende MR er et magnetfelt av lav-styrke, og derfor kan undersøkelsestiden være mye lenger enn

med maskiner i klinisk bruk (1,5-3 Tesla, i utlandet er ny MR med 7 Tesla allerede i bruk). Noen MR-undersøkelser gjennomføres også med lavere Tesla ved liggende MR, da grove patologier kan utelukkes med denne metoden. En ny skanning kan gjøres hvis man mistenker patologi som trenger mer detaljert utredning. Pasientene må opprettholde en bestemt stilling under relativt langt opptak. Dette kan være vanskelig, og uro under opptaket kan ha negativ innvirkning på bildekvaliteten (artefakter). Den lave styrken påvirker også detaljfremstilling av forskjellige strukturer.

Fagekspertene mente at en stående/vektbærende MR-undersøkelse kan være nyttig som en supplerende undersøkelsesmetode. Noen patologiske tilstander kan være synlige i en vektbærende stilling, men ikke i liggende stilling. Men manglende studier og begrenset erfaring gjør det vanskelig å evaluere den kliniske nytten. En vektbærende MR ved 0,5 / 0,6 Tesla vil imidlertid ikke kunne erstatte dagens undersøkelsesmetoder etter fagekspertenes vurdering.

En stående/vektbærende MR maskin kan teoretisk sett brukes til andre undersøkelser, selv om man da måtte beregne mer tid. Bildekvaliteten vil vanligvis ikke være like god som ved bruk av maskinene for liggende MR som benyttes i dag. For tiden brukes supplerende røntgenbilder for forskjellige posisjoner (funksjonsbilder), men bløtvev er ikke synlig her. En vektbærende MR vil muligens kunne gi mer informasjon.

Pasienter som veier opp til 250 kg kan undersøkes med liggende MR. I Norge er det sjelden at pasienter som trenger MR-undersøkelse er tyngre. En MR-maskin med en styrke på 0,5/0,6 Tesla vil sannsynligvis ikke være sterk nok til å trenge gjennom fettvevet til en pasient som veier mer enn 250 kg og bildekvaliteten vil bli dårlig. Pasienter med klaustrofobi kan ha fordel av den mer åpne undersøkelsesformen ved stående/vektbærende MR, men klinisk har dette i de fleste tilfeller vært overvunnet med beroligende medisin, bedøvelse eller alternative undersøkelsesformer.

Fagekspertenes vurdering er at vektbærende MR er av akademisk interesse, men at vi foreløpig mangler studier av tilstrekkelig kvalitet for å begrunne et klinisk behov for det.

Clemens Weber, overlege ved Nevrokirurgisk avdeling, Stavanger universitetssjukehus, har kontaktet oss. Han opplyste om at de i de senere år har sett en god del pasienter som har reist til utlandet for å ta stående/sittende MR, hovedsakelig i London, arrangert via et privat firma i Stavanger. Clemens har høsten 2019 samlet en gruppe på ni nevrokirurger fra alle universitetssykehus i Norge, og to erfarne nevroradiologer, for å samarbeide om faglige utfordringer knyttet til stående/vektbærende MR. Blant annet og i tråd med kommentarene fra våre fageksperter påpekte de at fraværet av en gullstandard/referansestandard og et godt alders-stratifisert normalmateriale definitivt er en utfordring i diagnostikken. Fagmiljøet la stor vekt på at det mangler normalmaterialer, og sammenligning av funn hos symptomfrie

forsøkspersoner versus pasienter med symptomer. Det kan også være stor usikkerhet om den kliniske relevansen av radiologiske funn hos personer undersøkt med konvensjonell (liggende) metode.

Helsedirektoratet hadde invitert fagmiljøer som er involvert i utredning og behandling av pasienter med nakkelidelser/nakkeskader til et dialogmøte 16. mars 2020. Bakgrunnen var stadige henvendelser gjennom mange år fra pasienter, pasientorganisasjoner og media om opplevelser av mangelfull utredning og behandling av nakkelidelser/nakkeskader.
På grunn av COVID-19 pandemien, ble møtet utsatt.

Brukermedvirkning

Vi har avholdt to møter med representanter for Nakke- og kjeveskaddes landsforening, som fremmet forslaget om innføring av stående MR. På det første møtet deltok også representanter fra Personskadeforbundet LTN og Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon-FFO Akershus (som hadde innspill til og som støttet forslaget). (Referat fra disse møtene er i vedlegg 3). Disse møtene ga innsikt i pasientenes opplevelser og forventningene til helsevesenet. Vi beskrev Nye Metoder og informerte om oppdraget og fremgangsmåten som Folkehelseinstituttet følger i dette arbeidet. Brukerrepresentantene ga innspill til saken og delte sin frustrasjon over at tilgjengelige diagnostiske metoder ofte ikke kan gi en diagnose som gir grunnlag for behandling for alle pasienter med akutte skader eller kroniske smerter.

Vi sendte utkastet til kartlegging av kunnskapsgrunnlaget for stående MR til Nakke- og kjeveskaddes landsforening. Vi har ikke fått direkte tilbakemelding fra pasientforeningen, men vi mottok 02.03.20 et brev fra en tverrfaglig gruppe i Bergen (allmennlege Knut Birger Kvist, styremedlem Espen Rognaldsen i Nakke- og kjeveskaddes landsforening, spesialist i kirurgi og ortopedi Knut Rokstad, og advokat Svein Ove Balle). De tar utgangspunkt i at de «har gjennom lang tid erfart hvor vanskelig det er i Norge å stille rett diagnose når det mistenkes alvorlig nakkeskade». De mener at det at mange pasienter pådrar seg store utgifter ved reiser til utlandet for utredning og operasjon, alene er grunnlag for at vi åpner opp for bruk av stående MR i Norge. Dette brevet er lagt ut på hjemmesiden til Nakke- og kjeveskaddes pasientforening (https://www.nakkeogkjeve.no/2020/03/02/tverrfaglig-uttalelse-sendt-til-folkehelseinstituttet-vedrorende-staende-mr/) , og det er delt på Facebooksiden «Ja til stående MR i Norge». Underskriftsaksjonen «Ja til stående MR i Norge» har pr. 17.03.20 samlet 4224 underskrifter.

Oppsummert

- Det foreligger noen få studier som ser på nytten av stående MR-undersøkelser som tilfredsstilte våre inklusjonskriterier.
- Vi identifiserte ingen publiserte, pågående eller planlagte randomiserte studier som sammenliknet klinisk nytte av stående og liggende MR-undersøkelser.
- Vi identifiserte ingen gode studier over diagnostisk nøyaktighet av stående sammenliknet med liggende MR-undersøkelser.
- Vi mangler gode normalmaterialer, som sammenligner funn hos symptomfrie forsøkspersoner med funn hos pasienter med symptomer. Fordi vi mangler aldersstratifisert normalmateriale er det vanskelig å etablere en god referansestandard.
- Vi identifiserte fire systematiske oversikter som konkluderte med at dokumentasjonen er begrenset.
- Pris inkludert installasjon for Fonar Upright MRI er € 1 750 000. Lignende alternativer koster fra 6 500 000 NOK uten installasjon.
- Fagekspertene vurderte metoden til å være av akademisk interesse, men de vi har hatt kontakt med var enige om at vi foreløpig mangler studier av tilstrekkelig kvalitet for å begrunne klinisk behov.

Konklusjon

Vår kartlegging viser at det er svært begrenset kunnskapsgrunnlag om diagnostisk nøyaktighet og eventuell klinisk nytte av stående/vektbærende MR-undersøkelser sammenliknet med liggende MR-undersøkelser, til tross for at metoden har vært i bruk i over 20 år. Vi har ingen informasjon fra randomiserte studier om den kliniske nytten av stående / vektbærende MR sammenliknet med liggende MR-undersøkelse, og vi vet ikke hvilke pasientgrupper som eventuelt har fordel av en slik undersøkelse. Det er behov for gode studier både for å vurdere diagnostisk nøyaktighet samt effekt og sikkerhet av bruk av stående/vektbærende MR. Fagekspertene understreket at vi også har behov for studier som kan gi grunnlag for et aldersstratifisert normalmateriale, slik at vi kan få etablert en god referansestandard.

Bruk av stående/vektbærende MR i spesialisthelsetjenesten kan eventuelt gjøres innen rammen av en klinisk studie.

FHI anser det ikke som hensiktsmessig å gjøre en fullstendig metodevurdering på grunnlag av de studiene som foreligger per i dag.

Vedlegg 1
Søkestrategier

MEDLINE + Embase:

1	(exp Magnetic Resonance Imaging/ and (Weight-Bearing/ or Standing Position/ or Sitting Position/)) use ppez	687
2	(exp Nuclear Magnetic Resonance Imaging/ and (Weight Bearing/ or Standing/ or Sitting/)) use oemez	4651
3	((upright or up-right or vertical or erect or postural or standing or stand-up or seat* or sitting or position* or multiposition or flexion or extension or load* or stress or weight-bearing or weightbearing or open or semi-open or kinetic or dynamic) adj2 (magnetic resonance imaging or MRI or MR imaging)).tw.	13374
4	((Meta-Analysis or Systematic Review).pt. or (Review.pt. and (pubmed or MEDLINE or Embase).ab.) or "Review Literature as Topic"/ or "Meta-Analysis as Topic"/ or "Technology Assessment, Biomedical"/ or Cochrane Database of Systematic Reviews.jn.) use ppez	266262
5	(Systematic Review/ or Meta Analysis/ or Biomedical Technology Assessment/ or Cochrane Database of Systematic Reviews.jn.) use oemez	334904
6	(1 or 2 or 3) and (4 or 5)	149
7	1 or 2 or 3	18302
8	(spine or spinal or vertebral or intervertebral or lumbar or thoracic or cervical or low back or neck).tw.	2002098
9	7 and 8	3292
10	remove duplicates from 9	2409
11	limit 10 to yr="2015-2020"	**853**

Google-søk:
allintitle: weight-bearing|standing|stand-up|upright|"weight bearing"|open|positional|postural|stress|loading|load|kinetic|dynamic MRI|uMRI|pMRI|"MR imaging"|"magnetic resonance imaging"

International Clinical Trials Registry Platform:
Søkestrategi: Advanced Search > Intervention > Søkt enkeltvis: upright MRI; standing MRI; kinetic MRI; dynamic MRI; weight-bearing MRI; load-bearing MRI;

Epistemonikos
Søkestrategi:
Advanced search - Title/Abstract
(((MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "MR tomography" OR "MR imaging") AND (upright OR vertical OR positional OR postural OR flexion OR extension OR "multi-position" OR kinetic OR dynamic OR "axial loading" OR "axial-loading" OR "stress loading" OR "stress-loading" OR "weight-bearing" OR "weight bearing" OR weightbearing OR "load-bearing" OR "load bearing" OR loadbearing OR "symptomatic position" OR standing OR stand-up OR sitting OR seated)) OR uMRI OR "open MRI" OR "semi-open MRI" OR "semi open MRI")

Cochrane Protocols
Søkestrategi: se Epistemonikos

PROSPERO
Søkestrategi: se Epistemonikos

CRD - HTA in progress
Søkestrategi: se Epistemonikos

Health Technology Assessments - CRD
Søkestrategi: se Epistemonikos

IQWiG – Non-Drug Interventions – Final Reports

Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment:
Project Reports; Decision Support Document; Rapid Assessment

NHS Evidence (HTA; SR)
Søkestrategi:
((MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "MR imaging") AND (upright OR standing OR positional OR weight-bearing OR kinetic OR dynamic))

ClinicalTrials.gov:
Søkestrategi: (((MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "MR imaging") AND (upright OR upright OR standing OR positional OR "multi-position" OR (axial AND loading) OR weight-bearing OR load-bearing OR stress)) OR uMRI OR Fonar OR "open MRI"); 112 Results

Pubmed - clinical queries diagnosis/therapy:
Søkestrategi: Upright MRI; 297 Results

Vedlegg 2

Inkluderte systematiske oversiktsartikler og metaanalyser

Chung et al (1)	Emerging MRI Technologies for Imaging Musculoskeletal Disorders Under Loading Stress.
Forfattere	Chung M, Dahabreh IJ, Hadar N, Gaylor JM, Ratichek SJ, Trikalinos TA, Lau J
År	2011
Tidsskrift	Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)
Studier: 57 stk	Tverrsnittstudier: 37 Kasus-kontrollstudie: 13 Andre: 7
Populasjon	Pasienter med muskel- og skjeletttilstand bortsett fra de som påvirker det temporomandibular leddet
Intervensjon	open, positional, and weight-bearing MRI, weight-bearing conditions in a closed MRI scanner, "simulate" gravity MR
Komparator	Som over og «Lumbar myelography Radiographs»,
Utfallsmål i studien	flere
Konklusjon	*"The diagnostic accuracy of the available technologies has not been investigated in well-designed studies; thus, considerable uncertainty remains regarding the impact of these techniques and technologies on physicians' diagnostic thinking and decision making with regards to treatment. Furthermore, potential subgroups of patients that may particularly benefit from loading stress MRI cannot be identified with certainty. Most importantly, there are as yet no trials that compare the impact of these technologies on patient outcomes with conventional MRI."*

Andrea et al (2,3)	**Effectiveness of upright MRI for evaluation of patients with suspected spinal or extra-spinal joint dysfunction**
Forfattere (2007)	Andrea C. Skelly, Elya Moore, Joseph R. Dettori
År	2007 update 2012
Tidsskrift	International Journal of Surgery
Studier: 14 stk	Prospektive kohortstudier: 2 Retrospektive kohortstudier: 10 2012 Update: Prospektive kohortstudier: 2
Populasjon	Pasienter med mulige ryggmargrelaterte problemer eller med problemer fra andre ledd eller
Intervensjon	Stående/vektbærende MRI
Komparator	Annen tilgjengelig diagnostisk modalitet
Utfallsmål i studien	flere
Konklusjon	*"There is a paucity of literature to validate its use as diagnostic tool or its reliability for diagnosing such conditions."* *"Committee members found that there was insufficient scientific evidence to make any conclusions about uMRI's effectiveness, including whether uMRI: accurately identifies an appropriate diagnosis; can safely and effectively replace other tests; or results in equivalent or better diagnostic or therapeutic outcomes. Taking safety and effectiveness data together, the committee found that there was insufficient evidence to conclude whether the use of uMRI would result in less, equivalent, or more health benefit."*

Lao et al (4)	**Kinetic Magnetic Resonance Imaging Analysis of Spinal Degeneration: a Systematic Review**
Forfattere	Li-feng Lao, Gui-bin Zhong, Qian-yi Li, Zu-de Liu
År	2014
Tidsskrift	2014 Chinese Orthopaedic Association and Wiley Publishing Asia Pty Ltd
Studier	11 retrospektive kohortstudier:, alle fra samme senter i Los Angeles, USA.
Populasjon	uklar
Intervensjon	MRI i nøytral, flektert, og ekstendert vektbærende stilling
Komparator	uklart, det er ikke rapportert at studiene sammenligner vektbærende kinetisk MR med annen metode, dvs. det ser ut til at det ikke er noen sammenligningsgruppe
Utfallsmål i studien	uklart
Konklusjon	*"Kinetic MRI is effective for diagnosing, evaluating, and managing degenerative disease within the spine; however, it still has some limitations."*

Health Quality, Ontario (5)	**Positional Magnetic Resonance Imaging for People With Ehlers-Danlos Syndrome or Suspected Craniovertebral or Cervical Spine Abnormalities: An Evidence-Based Analysis**
Forfattere	Health Quality, Ontario
År	2015
Tidsskrift	Ont Health Technol Assess Ser
Studier:	Ingen
Populasjon	Pasienter med kjente eller mistenkte større cervikale eller craniovertebrale spinale abnormiteter
Intervensjon	Stående/sittende/vektbærende MR
Komparator	Tilgjengelige diagnostiske modaliteter (f.eks. liggende MR, liggende MR pluss røntgen, CT eller CT myelografi, operative funn)
Utfallsmål i studien	Diagnostisk og klinisk nytte
Studietype	Observasjonsstudier, RCT, systematiske oversikter, metaanalyser, diagnostiske nøyaktighetsstudier
Konklusjon	*«We did not identify any evidence that assessed the diagnostic impact or clinical utility of pMRI in the assessment of major craniovertebral or cervical spine abnormalities among symptomatic people relative to currently available diagnostic modalities"*

Vedlegg 3

Referat fra møtene 28.10.2019 og 09.01.2020. (begge med notater fra deltakerne, det siste med innspill fra pasientforeningen i rødt)

Referat fra møte 28. oktober 2019, om forslag ID2019_047 MR undersøkelse i vektbærende posisjon og i ulike stillinger

***Deltakerne i møtet*:**
Arnt Ivar Gravklev (Nakke- og kjeveskaddes landsforening), Knut Albert Pedersen (Nakke- og kjeveskaddes landsforening), Kjell Silikoset (Personskadeforbundet LTN), Mariann Saugerud (Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon-FFO Akershus), Signe Flottorp (Folhelseinstituttet (FHI), konst. avd. dir./professor), Øyvind Melien (FHI, Avdelingsdirektør), Ida Kristin Ørjasæter Elvsaas (FHI, forsker), Jan Himmels (FHI, seniorrådgiver)

Agenda:
1. Velkommen, presentasjonsrunde, ev. kommentarer til agenda
2. Orientering om bakgrunnen for forslaget v/Nakke- og kjeveskaddes landsforening
3. Orientering om innspill til forslaget v/Personskadeforbundet LTN Akershus og FFO Akershus
4. Orientering om Nye metoder og vår arbeidsmetode og vår rolle v/Signe Flottorp
5. Orientering om arbeidet med oppdraget fra Bestillerforum v/Jan Himmels
6. Samtale/avklaring forventninger. Vi ønsker innspill vedrørende
- avklaring av spørsmålet
- hvordan det er å leve med tilstanden(e) som er aktuelle for stående MR
- utkast til notat mht formulering og relevans, for å sikre at språk og uttrykk er forståelig for alle (etter møtet)
- annen informasjon som dere mener er viktig for saken
7. Oppsummering/avslutning

Vedlegg:
Møtepresentasjon (fhi)
«ICD-10 for alle» (Arnt Ivar Gravklev)

1. Velkommen, presentasjonsrunde, ev. kommentarer til agenda

Agenda godkjent

2. Orientering om bakgrunnen for forslaget v/Nakke- og kjeveskaddes landsforening

Arnt Ivar Gravklev (Nakke- og kjeveskaddes landsforening):
- Beskriver kort sin helsetilstand og erfaring med helsevesenet i Norge og i utlandet. (Diagnose oversett ved undersøkelse i Norge, har selv fått diagnosen via «upright MRI» i London.)
- Forteller om hva vi skal forholde oss til, Stortingsvedtak 484 av 16. juni 2009.
- Viser til bok fra WHO, 2013 International Perspectives on Spinal Cord Injury.
- Viser til ICD-10 som er allment anerkjent vitenskapelig medisin.
- På Medscape.com, https://search.medscape.com/search/?q=cranio-cervical vises de forskjellige følgetilstandene osv.
    - For eksempel "Os Odontoideum"
- Icd-10 gir rettssikkerhet for helsepersonell og pasienter som er kontrollerbart etter metoder og prosedyrer.
- Etter pausen presenterte han ICD-10 for alle, en Powerpoint presentasjon. (Kopi av denne er sendt til alle deltagerne).

- Pasienter som ikke får ICD-10 kode blir også sosialt isolerte og får ikke sine rettigheter.
- Andre pasientgrupper som har nytte av Upright MRI:
    - Pga gravitasjonen kan den benyttes ved kompresjoner i alle ledd og i funksjon.
- Poengterer at det kan være andre pasientgrupper som kan dra nytte av denne undersøkelsen, for eksempel overvektige, eldre eller klaustrofobe pasienter og andre diagnoser.
- Undersøkelsen avgir ikke stråling. Bildene kan kontrolleres via Crossboarder. (Telemedisin).

Knut Albert Pedersen (Nakke- og kjeveskaddes landsforening):
- Beskriver kort sin helsetilstand og erfaring med helsevesenet.
- Viser til skriftlig spørsmål fra Jan-Henrik Fredriksen (Frp) til Helseministeren 24.01.2013 om antall. Vedlegges denne e-posten.
- Informerer om den nylig utgitte rapporten fra Oslo Economics og Norsk Kiropraktorforening: "Bærekraft i praksis" som beskriver blant annet at «Årlig rammes om lag 1,2 millioner nordmenn av rygg- og nakkeplager».

3. Orientering om innspill til forslaget v/Personskadeforbundet LTN Akershus og FFO Akershus

Mariann Saugerud (FFO Akershus):
- Beskriver kort sin helsetilstand og erfaring med helsevesenet.
- Viktig å støtte forslaget fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening
- Stiller spørsmålet om en liggende MR kan gi tilstrekkelig informasjon for å stille diagnoser for alle nakke- og ryggtilstander, f. eks. posisjonsavhengig skiveprolaps?
- Ønsker at problemet blir sett på fra et samfunnsperspektiv.
- Forteller om individer som ikke mottar den hjelpen de trenger, som ikke får hjelp fra helsevesenet, opplever tunge krav fra NAV. Beskriver at velstående individer kan kjøpe diagnostikk i utlandet, ikke alle har råd til det.
- Fremhever at andre pasientgrupper også kan dra nytte av denne typen undersøkelser, som for eksempel overvektige
- Tar opp spørsmålet om hvorfor denne undersøkelsen ikke blir tilbudt i Norge, når den blir tilbudt i utlandet?
- Forteller om pasienter som får diagnostisert i i utlandet, og deretter får behandling i Norge. Spør om ikke pasientene heller burde bli diagnostisert i Norge.

Kjell Silkoset (Personskadeforbundet LTN):
- Beskriver kort sin helsetilstand og erfaring med helsevesenet.
- Spør hvorfor det er motstand fra fag-eksperter for bruk av vektbærende MR?
- Spør om det er økonomiske grunner til at undersøkelsen ikke blir gjennomført i Norge.
- Spør om det er andre bruksområder for denne undersøkelsen.

Arnt Ivar Gravklev holder presentasjon «ICD-10 for alle» (vedlagt).
Innspill Signe Flottorp: ICD-koder brukes kun i spesialisthelsetjenestene. Fastlegene i primærhelsetjenesten bruker et system for symptomer og diagnoser som heter ICPC (International classification of primary care).

4. Orientering om Nye metoder og vår arbeidsmetode og vår rolle v/Signe Flottorp

Presentasjon vedlagt

5. Orientering om arbeidet med oppdraget fra Bestillerforum v/Jan Himmels

Tiltak som er blitt gjort hittil:
- kartlegging av kunnskapsgrunnlag.
- opprettet kontakt med produsent.
- startet prosessen med å få innspill fra fageksperter i tråd med oppdraget

Arnt Ivar Gravklev beskriver en rapport fra WHO, som lister oppreist MR som en nødvendig diagnostisk metode.

6. Samtale/avklaring forventninger.
- Bekreftelse på at Folkehelseinstituttet lager kunnskapsoppsummeringer og samler inn informasjon/beslutningsgrunnlag, men FHI gir ikke noen anbefaling i systemet Nye metoder.
- Bekreftelse fra FHI om at vi vurderer alle typer tilgjengelig dokumentasjon som er relevant for å belyse saken, dette inkluderer utenlandske studier, privatfinansierte studier og lignende.
- FHI tar gjerne imot ytterligere innspill fra brukerrepresentantene (utover anmodningen fra Bestillerforum). Vi vil gjerne ha innspill på utkast til notat/rapport.
- FHI legger vekt på at identifisering av såkalte kunnskapshull er et viktig funn. Identifiserte kunnskapshull kan initiere ny forskning.
- FHI ber alle deltakerne om å dele relevant informasjon, inklusive kilder som ennå ikke er delt med FHI.
- Spørsmål om hvordan den lavere oppløsningen ved vektbærende MR kan påvirke klinisk evaluering kan videreføres til eksperter (Mariann).

7. Oppsummering/avslutning
- FHI takker alle deltakerne for oppmøte og innspill.

(Utkast til referat ved Jan og Signe, innspill fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening lag til)

Referat fra møte 090120 om FHIs oppdrag ID2019_047 MR undersøkelse i vektbærende posisjon og i ulike stillinger

***Deltakerne i møtet*:** Vigdis von Ely, Arnt Ivar Gravklev og Espen Rognaldsen fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening, Jan Himmels og Signe Flottorp fra Folkehelseinstituttet

Utkast til agenda sendt pr e-post:
- Avklaring av noen av innspillene til referatet fra møtet 28. oktober
- Avklaring av forventninger til videre prosess mht. innspill til vårt utkast til saksdokument til Nye metoder.
- Eventuelt

Jan redegjorde for status i arbeidet med prosjektet. FHIs oppdrag er gitt av beslutning i Bestillerforum RHF i møte 27.05.2019, etter forslaget fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening om innføring av Fonar stående MR/Upright MRI i Norge:
*Folkehelseinstituttet kartlegger **(a)** kunnskapsgrunnlaget for bruken av MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger, **(b)** innhenter pris på aktuelt utstyr og **(c)** konsulterer fageksperter om i hvilken grad ellers ubenyttet kapasitet kan brukes for indikasjoner der man normalt ville gjennomført liggende MR undersøkelse.*

Vi påpekte at det finnes studier som sammenligner Stående og liggende MR når det gjelder skader i overgang hode/nakke.
Ref: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/20545453/.

Cervical MRI scans for 1200 neck pain patients were reviewed; 600 trauma (cases) and 600 non-trauma (controls). Half of the groups were scanned in a recumbent position and half were scanned in an upright position.

Det er sendt inn over 100 referanser vedrørende forskning på stående MR generelt.
Stående MR er godkjent som metode i offentlig helsevesen i f. eks. Storbritannia.

Medserena Upright MRI Centres are private facilities that accept NHS patients who have prior approved funding for their scan. You will need to contact your Consultant, GP or other healthcare professional to be referred to us.

https://www.trulyopenmri.com/nhs-patients/

Det ble ikke opplyst på møtet i hvilket materiale FHI's har søkt i og refererer til.

Selv om vi ikke skal utarbeide en såkalt fullstendig metodevurdering, har vi krav til dokumentasjonen som i kunnskapsgrunnlaget, både når det gjelder temaet for studiene og hvordan studiene er designet og utført. Vi er interessert i studier som undersøker diagnostiske verdi av stående MR / MR i vektbærende posisjon sammenliknet med liggende MR eller eventuelt andre diagnostiske metoder for pasienter med tilstander/symptomer der man antar at stående/vektbærende MR kan være nyttig. Det hadde også vært relevant å ha «effektstudier» som sammenlikner nytteverdien av å bruke stående MR med å bruke liggende MR eller andre undersøkelser.
Vi har gått gjennom de tilsendte artiklene/lenkene, og vi har dessverre ikke funnet slike studier her.

Jan redegjorde også for informasjon som er innhentet om pris på aktuelt utstyr og samtalene med fagekspertene.

Vi hadde en uformell utveksling av synspunkter og momenter knyttet til saken:

- Representantene fra Nakke- og kjeveskaddes landsforening ga uttrykk for at pasientorganisasjonen i en årrekke har opplevd manglende forståelse i helsevesenet for utfordringene pasientgruppen møter bl.a. når det gjelder å skaffe seg informasjon om tilgjengelige metoder for diagnostikk og behandling. Det er vanskelig å ta informerte valg når det er lite informasjon om hva som er tilgjengelig i Norge.
- Det finnes ingen informasjon på norsk om craniocervical instabilitet og atlantoaksial instabilitet, uansett årsak, til denne tilstanden.
- Manglende bruk av begrepet «instabilitet» i norske retningslinjer vedr. nakkeskader
- Norge forholder seg ikke til ICD-10 koder fra WHO angående disse tilstandene.
    - Eksempel på disse diagnosekodene:
        - https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/S00-T88/S10-S19/S13-/S13.1
        - https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M50-M54/M53-/M53.2X1
        - https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M40-M43/M43-/M43.3
- Norske retningslinjer for radiologi henviser til WAD og ikke ICD-10 som er lovpålagt. Dette er direkte i strid med Stortingsvedtak 484 av 2009.
- Det ble forespurt hva Norge forholder seg til medisinsk når det gjelder denne problemstillingen pr i dag. Dette ble ikke besvart.
    - Eksempel på dette medisinsk kan f.eks. være dette:
        - https://www.omicsonline.org/open-access/diagnosis-of-atlantoaxial-instability-requires-clinical-suspicion-to-drivethe-radiological-investigation-2165-7939-1000364.php?aid=87993
- Etter som det ikke er lagt fram noen dokumentasjon for hva Norge forholder seg til medisinsk og WHO, blir det pr i dag umulig å sammenligne praksis i Norge og stående MR.
- Helsedirektoratet har tidligere, skriftlig, informert om at Norge ikke benytter ICD-10 koder på dette området.

- Foreningen har også skriftlig mottatt dokumentasjon fra norsk sykehus på at de ikke har kompetanse på stående MR. Dette fra radiolog og nevrolog.
- Det ble sagt at norske leger ikke ville ta i/akseptere bilder basert på stående MR tatt i utlandet. Spørsmål fra oss om det kan være slik at norske røntgenleger kan være uenig i tolkningen av bildene?
- Vi stilte spørsmål om norske leger har kompetanse til å tolke disse bildene.
- Vi informerte også om at ESA vil ta Norge til EFTA domstolen, bl. a. fordi at norske leger ikke kan diskriminere diagnoser stilt av leger innen EU/EØS.
- I henhold til EØS direktivet kan norske pasienter selv velge offentlig eller privat helsetjeneste med tanke på refusjon, så lenge det er godkjent i det landet behandlingen tas. Derfor spiller det ingen rolle om MRI senteret i utlandet er offentlig eller privat. Stående MR er godkjent i flere land innen EU/EØS.
- Det ble også poengtert at bilder som var tatt med stående MR har dannet grunnlag for operasjon i Norge, altså funn gjort med stående MR de ikke hadde avdekket i Norge. Dette har det også stått om i media for flere år siden.
    - https://www.dagbladet.no/nyheter/saksoker-staten---oppdaget-ikke-nakkebrudd-pa-18-ar/60825716
    - https://www.dagbladet.no/nyheter/brakk-nakken-norske-leger-fant-ikke-bruddet-pa-18-ar/60820558
- Det ble sagt at det mangler refusjonskode for bildediagnostikk av overgang hode/nakke.
- Det ble sagt at private røntgeninstitutter ikke får lov (av Helsedirektoratet) å anskaffe stående MR maskiner.
- FHI har utelukkende brukt norske spesialister. Det ble forespurt hvilken dokumentasjon som er benyttet og hvilket erfaringsgrunnlag disse spesialistene har på stående MR.
    - Det ble ikke lagt frem noen dokumentasjon på dette og at informasjonen kun var muntlig.

Vi understreket at vårt oppdrag er gitt av beslutningen i Bestillerforum. Vi vil ferdigstille vårt utkast til rapport og sende det til Nakke- og kjeveskaddes landsforening, samt til interne og eksterne fagfeller for kommentarer.

Referanser

1. Chung M, Dahabreh IJ, Hadar N, Ratichek SJ, Gaylor JM, Trikalinos TA, et al. In: Emerging MRI Technologies for Imaging Musculoskeletal Disorders Under Loading Stress. AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs. Rockville (MD)2011. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191119
2. Authority WSHC. Upright magnetic resonance imaging (uMRI), Assessing signals for update. Health Technology Assessment Program Washington State Health Care Authority; Authority WSHC; 2012. Available from: https://www.hca.wa.gov/assets/program/uMRI-update-literature-search-062812.pdf
3. Skelly A ME, Dettori JR. Effectiveness of upright MRI for evaluation of patients with suspected spinal or extra-spinal joint dysfunction. Washington State Health Care Authority; Authority WSHC; 2007. Available from: https://www.hca.wa.gov/assets/program/uMRI_final_report[1].pdf
4. Lao LF, Zhong GB, Li QY, Liu ZD. Kinetic magnetic resonance imaging analysis of spinal degeneration: a systematic review. Orthop Surg 2014;6(4):294-9.
5. Health Quality O. Positional Magnetic Resonance Imaging for People With Ehlers-Danlos Syndrome or Suspected Craniovertebral or Cervical Spine Abnormalities: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(13):1-24.
6. Kubosch D, Vicari M, Siller A, Strohm PC, Kubosch EJ, Knoller S, et al. The Lumbar Spine as a Dynamic Structure Depicted in Upright MRI. Medicine (Baltimore) 2015;94(32):e1299.
7. Lee RKL, Griffith JF, Leung JHY, Chu WCW, Lam TP, Ng BKW, et al. Effect of upright position on tonsillar level in adolescent idiopathic scoliosis. 2015;25(8):2397-402.
8. Muto M, Giurazza F, Guarnieri G, Senese R, Schena E, Zeccolini F, et al. Dynamic MR in patients affected by neurogenical claudication: technique and results from a single-center experience 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209418
9. Splendiani A, Perri M, Grattacaso G, Di Tunno V, Marsecano C, Panebianco L, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbar spine with dedicated G-scan machine in the upright position: a retrospective study and our experience in 10 years with 4305 patients. 2016;121(1):38-44.
10. Hansen BB. Introducing Standing Weight-bearing MRI in the Di-agnostics of Low Back Pain and Degenerative Spinal Disorders. 2017;64(10).
11. Hansen BB, Hansen P, Grindsted J, Rasti Z, Bliddal H, Riis RGC, et al. Conventional Supine MRI With a Lumbar Pillow-An Alternative to Weight-bearing MRI for Diagnosing Spinal Stenosis?: A Cross-sectional Study. Spine (Phila Pa 1976) 2017;42(9):662-9.
12. CCG L. Use of an upright, standing or positional (open) MRI scanner. I: NHS Leeds North Clinical Commissioning Group NLSaECCGaNLWCCG, editor. 2015.
13. AG M. Kostenerstattung bei GKV-Patienten, Kostenerstattung bei Patienten mit einer Gesetzlichen Krankenkasse (GKV[cited 31.01.2020]. Available from: https://www.upright-mrt.de/klinische-indikation/kostenerstattung-bei-gkv-patienten/

Saksnummer: 067-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.03.2020

ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Høring – forslag om utvidelse av høringsfristen

Hva saken omhandler i korte trekk
Fullstendig metodevurdering om "Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes" er lagt ut til åpen høring på nyemetoder.no.
Høringsfristen er 15. april 2020.

Sekretariatet for Nye metoder har fått flere henvendelser om at dette er en viktig sak, og det er av stor betydning med gjennomarbeidede høringsinnspill som grunnlag for en god beslutning. Sett i lys av at mange i hele Norge (og spesielt anestesi- og intensivmiljøet som er sentrale i høringen) nå er fullt opptatt med forberedelser til Covid-19 er det ønske om utvidet høringsfrist.

Sekretariatet for Nye metoder ber Bestillerforum RHF om å vurdere en forlenget høringsfrist for rapporten.

FHI
Folkehelseinstituttet

Saksnummer: 068-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	23.03.20

Systematisk og levende forskningskart for covid-19

Hva saken omhandler i korte trekk
FHI arbeider med å etablere et systematisk og levende forskningskart for covid-19, bl.a. etter ønske fra flere av fagdirektørene i Bestillerforum RHF. Målet med saken er å kort orientere om arbeidet, få innspill og formalisere oppdraget.

Bakgrunn for saken
Det kommer for tiden svært mye og til dels sprikende forskning på covid-19. Det er vanskelig for ledere og behandlere i helsetjenesten å ha oversikt og se helheten på tvers av studier, samt vurdere kvaliteten på studiene. FHI har fått henvendelse fra HSØ v/ Jan Frich om å etablere en oversikt over studier og gjøre raske kunnskapsoppsummeringer på sentrale spørsmål for beslutninger i helsetjenesten, og leder for Bestillerforum RHF, Geir Tollåli, har uttrykt sin støtte.

På bakgrunn av denne forespørselen, og tilsvarende ønsker fra andre aktører, er FHI nå i gang med å etablere et systematisk og levende forskningskart for covid-19. Kartet skal inkludere all publisert forskning på covid-19, men ikke kun være en liste over hvilke studier som er publisert. Kartet skal også inneholde en sammenstilling av aktuelle studier på prioriterte spørsmål, samt en kvalitetsvurdering. Kartet skal oppdateres løpende og være tilgjengelig på en interaktiv nettside. Dette sanntidskartet kan samtidig utgangspunkt være for et ukentlig nyhetsbrev og en plattform for å gjøre hurtigoversikter («rapid reviews»). Internasjonalt samarbeid og koordinering vil være sentralt.

Informasjon til Bestillerforum RHF
Vi beregner 4–6 årsverk til utvikling og drift av kartet og foreslår at ¼ dekkes av ressurser som FHI normalt bruker i Nye metoder. Det er et mål at hurtigoversiktene skal kunne leveres på 3–14 dager med en ressursbruk på 6 dagsverk til 2 månedsverk.

FHI kan om ønskelig nærmere orientere om forskningskartet i møtet, inkl. presentasjon av protokoll og skisse av første versjon av kartet. FHI tar gjerne imot innspill i møtet, eller via

andre kanaler, om innretning av kartet og prioriterte spørsmål man ønsker belyst. Eksempler på spørsmål har blitt ønsket belyst er gjennomsnittlig varighet for innleggelse for covid-19 pasienter m/u intensivbehandling, alternativ bruk av smittevernutstyr, muligheter for luftsmitte, alternativer til respiratorbehandling, smitterisiko under transport, aktuelle legemidler, og alvorlighetsgrad av sykdom for ulike aldersgrupper og for ulike grupper med komorbiditet.

Det er ønskelig å formalisere oppdraget om å etablere et forskningskart tilpasset behovene til Bestillerforum, Beslutningforum og RHFene mer generelt. Det kan også være aktuelt å diskutere planer for hurtigoversikter basert på forskningskartet.